

ISSN 1684-937X
ISSN (Online) 2521-6414

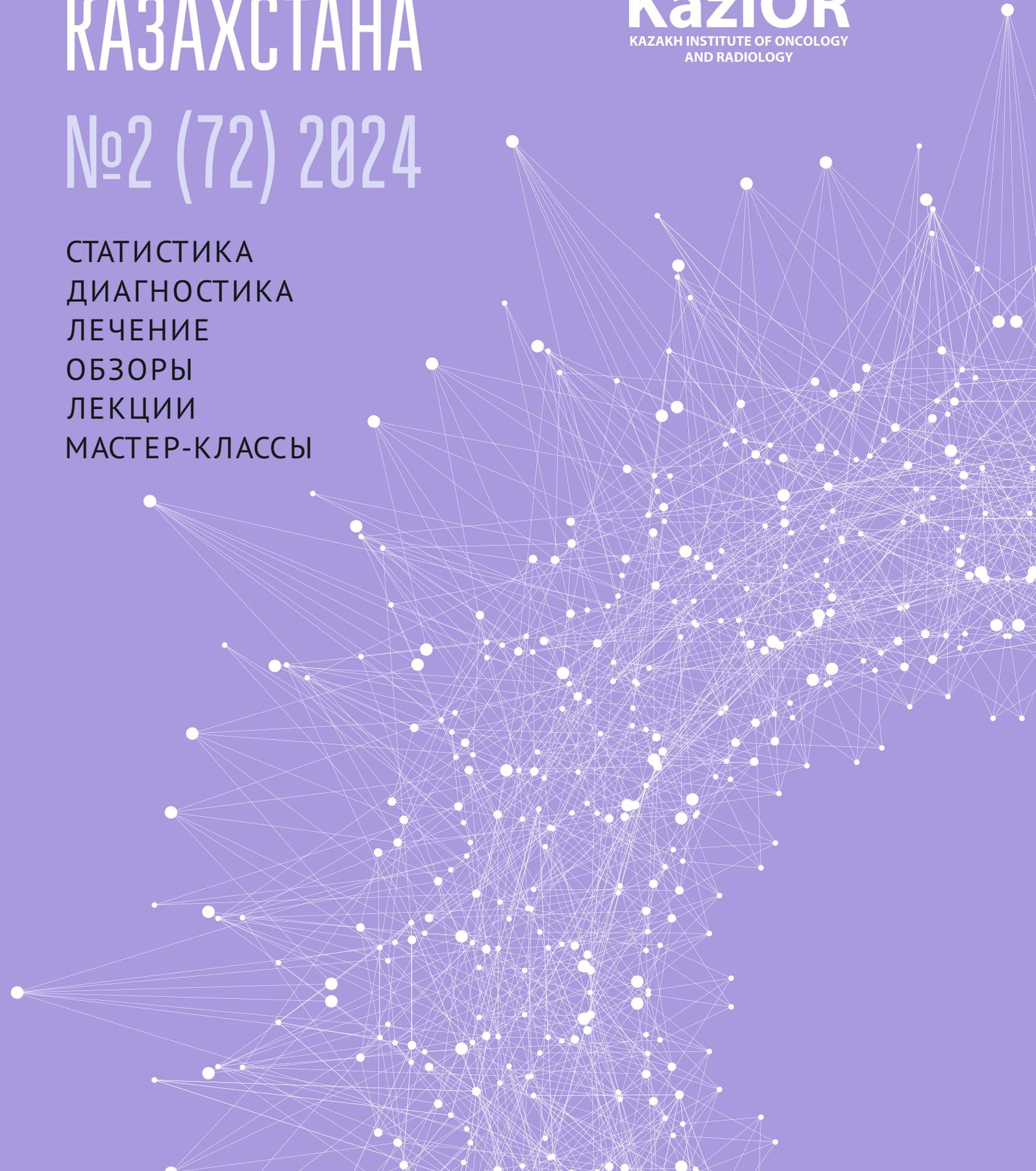
ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№2 (72) 2024

СТАТИСТИКА
ДИАГНОСТИКА
ЛЕЧЕНИЕ
ОБЗОРЫ
ЛЕКЦИИ
МАСТЕР-КЛАССЫ



KazIOR
KAZAKH INSTITUTE OF ONCOLOGY
AND RADIOLOGY





Kazakhstan
Cancer
Society

Are you a member?
Ал сіз қауымдастыққа кіргіңіз бе?



ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№2 (72) 2024

DOI журнала 10.52532/2521-6414

DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2024-2-72-1-104

Научно-практический журнал АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии»

Редакционный совет:

- Dzhugashvili M.** – M.D., Ph.D., Instituto Madrileño de Oncología (Grupo Imo), Madrid (Spain)
Gültekin M. – M.D., Instructor, Department of Radiation Oncology, Hacettepe University, Ankara (Turkey)
Алиев М.Д. – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ, МНИОИ им. П.А. Герцена, (Россия)
Джансугурова Л.Б. – канд. мед. наук, ассоц. проф., РГП «ИОГиЦ» (Казахстан)
Каприн А.Д. – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ, МНИОИ им. П.А. Герцена (Россия)
Кохреидзе И. – д-р мед. наук, проф., ОК “Кирони”, Тбилисский ГМУ (Грузия)
Красный С.А. – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАНБ, РНПЦОиМР им. Н.Н. Александрова (Беларусь)
Омарова И.М. – д-р мед. наук, проф., Карагандинский ООД (Казахстан)
Семиглазова Т.Ю. – д-р мед. наук, проф., НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия)
Тилляшайхов М.Н. – д-р мед. наук, проф., РОНЦ МЗРУз (Узбекистан)
Хусейнов З.Х. – д-р мед. наук, РОНЦ МЗиСЗН РТ (Таджикистан)
Чингисова Ж.К. – д-р мед. наук, Медицинский центр «SEMA» (Казахстан)

Редакционная коллегия:

- Главный редактор –**
Кайдарова Д.Р. – д-р мед. наук, проф., акад. НАН РК, КазНИИОиР, Алматы
Зам. главного редактора –
Шинболатова А.С. – МРН, КазНИИОиР, Алматы
Административный редактор –
Ким В.Б. – д-р мед. наук, КазНИИОиР, Алматы
Внештатный редактор-корректор –
Васильева Т.В. – КазНИИОиР, Алматы
Редакторы перевода –
Шеримкулова М.К. (казахский язык) – КазНИИОиР, Алматы
Васильева Т.В. (английский язык) – КазНИИОиР, Алматы
Верстка –
Абдрашитов А.А. – канд. биол. наук, КазНИИОиР, Алматы
Ответственный секретарь –
Мальшева Л.А. – канд. биол. наук, КазНИИОиР, Алматы
Веб-дизайнер –
Сисеналиев Ж.А. – КазНИИОиР, Алматы

Члены редколлегии:

- Гончарова Т.Г.** – д-р биол. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Жолдыбай Ж.Ж. – д-р мед. наук, проф., КазНМУ, г. Алматы
Сулейменов Е.А. – д-р мед. наук, проф., Global Health Solutions, г. Алматы
Абдрахманов Р.З. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Душимова З.Д. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Жылкайдарова А.Ж. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы
Измтлеуов Е. – канд. мед. наук, ЗКМУ им. М. Оспанова, г. Актобе
Сатбаева Э.Б. – канд. мед. наук, АОЦ, г. Алматы
Хусаинова И.Р. – канд. психол. наук, Almaty SEMA Hospital, г. Алматы
Ишкинин Е.И. – PhD, АОЦ, г. Алматы
Шатковская О.В. – MBA, КазНИИОиР, г. Алматы
Олжаев С.Т. – MBA, DBA, АРМК, г. Алматы

Журнал внесен в Перечень изданий КОКСОН МОН, рекомендуемых для публикации основных результатов научной деятельности

Журнал цитируется в базе данных РИНЦ и имеет ненулевой импакт-фактор
Журнал имеет ненулевой импакт-фактор по Казахстанской базе цитирования (АО НЦ НТИ)

Республика Казахстан, г. Алматы, 050022, пр. Абая, 91, каб. 905,
АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии»,
тел. (727) 292 69 61, эл. почта: submit@oncojournal.kz,
<http://www.oncojournal.kz>
ISSN 1684-937X (Print),
Свидетельства о регистрации: №10248-Ж (от 14.07.2009 г.),
№ 13574-Ж (от 22.04.2013 г.)
ISSN 2521-6414 (Online),
Дата регистрации в ISSN International Centre: 24/07/2017
URL: <http://oncojournal.kz>

MPHTI: 76.29.49
ISSN: 2663-4864 (English version - Online),
Linking ISSN (ISSN-L): 2663-4856.
URL: http://oncojournal.kz/english_version/
Dates of publication: 2017-9999.
Registered at ISSN International Centre on 26/02/2019
Подписной индекс: 74684
Тип. ИП «Apple-print».
Зак. № 32. Тираж 500 экз.
Журнал выпускается 1 раз в квартал

Содержание

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ә.Р. Сатанова, Т.Т. Садыкова, К. Төлеутайұлы, Е.К. Кукубасов, Р.О. Болатбекова, Д.Р. Кайдарова. Қазақстан Республикасында АПВ-на қарсы вакцина жасалған қыздардың репродуктивті денсаулығының жай-күйін бағалау 4

ДИАГНОСТИКА

Е.Б. Куракбаев, Б.С. Турдалиева, Л.Н. Манжуова, В.В. Щукин, А.Ш. Аймаханова, К.Б. Айтбаев. Острый лимфобластный лейкоз у детей, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии: Ретроспективный анализ..... 8

ЛЕЧЕНИЕ

А.Т. Тулегенова, Д.А. Мусаханов, Н.М. Тулбаева, М.С. Өмірзақ, О.Қ. Сейтов, К.Д. Датбаев, Е.И. Ишкинин. Контактілі сәулелік терапияда қолданылатын сәулелену көздеріне калибровка жасау бойынша практикалық нұсқаулық 20

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

М.А. Айтмагамбетова, А.К. Койшыбаев, Г.А. Смагулова, А.В. Жумашева, Н.М. Кереева, А.Б. Туляева, Д.А. Койшыбаева, А.Б. Жарылғанов, Н.М. Иманбаев, Г.Б. Бакытжанов, Д.А. Жолмухамедова. Миоэпителиальная карцинома мягких тканей правой подмышечной области с метастазом в слепую кишку: Клинический случай 25

Д.Н. Ахмедин, А.Т. Бекишева, И.И. Штефанов, Е.Б. Газизова, А.М. Куканова, А.К. Макишев. Клинический случай рака гортаноглотки у беременной 32

К.У. Батырбеков, А.А. Галиакбарова, А.Т. Уалиханов. Эндоскопическое бужирование как паллиативное лечение при неоперабельном раке пищевода: Серия клинических случаев 39

Д.Р. Кайдарова, М.С. Дмитренко, К.К. Смагулова, С.Н. Қалдарбеков. Современные возможности лекарственной терапии диссеминированного рака молочной железы с экспрессией HER2 в КазНИИОиР: Клинический случай 45

Г.А. Серикбаев, А.К. Курманалиев, Ж.У. Пысанова, Р.Е. Кадырбаева, Ж.К. Маюкова, А.Т. Адилханова. Редко встречающаяся опухоль мягких тканей брюшинного пространства у девушки 27 лет: Клинический случай..... 51

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

З.К. Авизова, Е.М. Изтлеуов, А.О. Мысаев. Скрининг рака легкого с использованием низкодозной компьютерной томографии: Обзор литературы 58

Н.М. Джантемирова, М.С. Маулетбаев, А.Т. Бекишева, А.М. Куканова, Д.Н. Ахмедин, А.К. Макишев. Хирургические методы профилактики постмастэктомического синдрома: Обзор литературы 65

Б.К. Исаматов, С.Д. Дурсунов, А.С. Айнакулова, А.А. Мустапаева, Ж.М. Аманкулов, Ж.Ж. Жолдыбай. Новые возможности современной лучевой диагностики гепатоцеллюлярной карциномы: Обзор литературы 72

N.V. Sloneva, D.R. Kaidarova, M.E. Kaibarov, D.G. Adilbay. Stratification of well-differentiated thyroid cancer based on molecular genetic studies: A literature review 80

Д.Е. Узбеков, Н.Ж. Чайжунусова, О.З. Ильдербаев, Д.М. Шабдарбаева, С.Е. Узбекова. Радиацияның алшақтатылған салдары: Әдебиетке шолу 85

С.Р. Юнусова, Т.Г. Гончарова, Л.А. Малышева, Н.А. Яковлева, А.С. Радченко. Воздействие функционирования космической отрасли на онкологическую заболеваемость населения Казахстана: Обзор литературы 91

Х.Р. Юсуп, М.Ж. Ергазина, М.А. Алдашева. Фотодинамическая терапия при лечении гиперкератозов слизистой оболочки полости рта: Обзор литературы 98



Құрметті оқырмандар!

Сіздерді біздің 2024 жылғы журналымыздың кезекті санының беттерінде көргенімізге қуаныштымыз.

Қазір жаздың ортасы болса да, біздің команда өз жұмысын жалғастыруда және мақалаларды мұқият таңдауда, авторлар редакция мен рецензенттердің ескертулеріне сәйкес өзгертулер енгізіліп, әр мақаланы редакция алқасы мен редакциялық кеңес мүшелері талқылауда.

2024 жылғы 14 маусымда ғылыми қызметтің нәтижелерін жариялау үшін ұсынылатын басылымдар тізіміне енгізу үшін ғылыми басылымдарға қойылатын жаңа талаптар бекітілгеніне назар аударамыз. Тиісінше, журналдардың авторлары мен редакцияларына қойылатын талаптар артады. Біздің жаңартылған сайтта мақалаларды жариялауға қойылатын жаңа талаптар ұсынылады. Авторларды барлық өзгерістерді мұқият зерделеуге және дайындалған мақалаларды жіберуге шақырамыз, бұл техникалық редакциялау уақытын едәуір қысқартады және журналдың жақын нөмірінде жариялану мүмкіндігін арттырады.

Ағымдағы нөмірде ел өңірлерінің ғылыми және білім беру орталықтары авторларының белсенділігі қуантады. Мәселен, Астанадан төрт мақала: паллиативтік пациенттерде эндоскопиялық сүмбілеу, жүкті әйелде көмей жұтқыншағын реконструкциялаудың клиникалық жағдайы бойынша және «постмастэктомиялық синдромның ал-

дын алудың хирургиялық әдістері» тақырыбындағы әдебиеттерге шолу алынды. Ақтөбе мен Семей қалаларынан келген әріптестер төмен дозалы компьютерлік томографияны пайдалана отырып өкпе қатерлі ісігінің скринингі және радиация әсерінің алыс салдарын талдау бойынша қызықты қорытындылар ұсынды.

Біздің медициналық жоғары оқу орындарының тұрақты авторлары сіздің назарыңызға онкология мен гематологияның маңызды бағыттары, ауыз қуысының шырышты қабығының гиперкератозын емдеудегі фотодинамикалық терапия, гепатоцеллюлярлық карциноманың заманауи сәулелік диагностикасының мүмкіндіктері бойынша диссертациялық жұмыстарының нәтижелерін ұсынады. Әрине, біздің институттың қызметкерлері мен докторанттары сүт безінің диссеминирленген қатерлі ісігінің дәрілік терапиясының мүмкіндіктері, Қазақстан Республикасында АПВ-ға қарсы вакцинацияланған қыздардың репродуктивті денсаулығының жай-күйін бағалау және т. б. бойынша өз нәтижелерін ұсынады.

Оқырмандарымызға біздің журналда жарияланған жаңа ақпараттар ұнайды деп үміттенеміз.

*Құрметпен,
Дилара Қайдарова*

«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының бас редакторы

Уважаемые читатели!

Рада приветствовать наших читателей на страницах очередного номера журнала 2024 года.

Сейчас разгар лета, однако наша команда продолжает свою работу и тщательно отбирает статьи, авторы вносят изменения в соответствии с замечаниями редакции и рецензентов, каждая статья обсуждается членами редакционной коллегии и редакционного совета.

Обращаем Ваше внимание, что 14 июня 2024 года утверждены новые Требования к научным изданиям для включения их в перечень изданий, рекомендуемых для публикации результатов научной деятельности. Соответственно, повышаются требования к авторам и редакциям журналов. На нашем обновленном сайте будут представлены новые требования к публикации статей. Призываем авторов внимательно изучить все изменения и присылать подготовленные статьи, что значительно сократит время на техническое редактирование и увеличит шанс быть опубликованным в ближайшем номере журнала.

В текущем номере радует активность авторов из научных и образовательных центров регионов страны. Так, из Астаны получено четыре статьи: по эндоскопическому бужированию у паллиативных пациентов, клинический случай реконструкции гортаноглотки у беременной и обзор литературы на тему «Хирургические методы профилактики постмастэктомического синдрома». Коллеги из Актөбе и Семей представили интересные выводы по скринингу рака легкого с использованием низкодозной компьютерной томографии и анализу отдаленных последствий воздействия радиации.

Наши постоянные авторы из медицинских ВУЗов представляют Вашему вниманию результаты своих диссертационных работ по важным направлениям онкологии и гематологии, фотодинамической терапии при лечении гиперкератозов слизистой оболочки полости рта, возможностям современной лучевой диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. И конечно, сотрудники и докторанты нашего института также представляют свои результаты: по возможности лекарственной терапии диссеминированного рака молочной железы, оценке состояния репродуктивного здоровья у девушек, вакцинированных против ВПЧ в Республике Казахстан и т.д.

Желаем читателям получить удовольствие от ознакомления с новой информацией на страницах нашего журнала!

*С уважением,
Дилара Кайдарова*

Главный редактор Журнала «Онкология и радиология Казахстана»

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА АПВ-НА ҚАРСЫ ВАКЦИНА ЖАСАЛҒАН ҚЫЗДАРДЫҢ РЕПРОДУКТИВТІ ДЕНСАУЛЫҒЫНЫҢ ЖАЙ-КҮЙІН БАҒАЛАУ

Ә.Р. САТАНОВА^{1,2}, Т.Т. САДЫКОВА^{1,2}, К.ТӨЛЕУТАЙҰЛЫҒ, Е.К. КУКУБАСОВ¹,
Р.О. БОЛАТБЕКОВА^{2,3}, Д.Р. КАЙДАРОВА^{1,2}

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;
²«С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
³Алматы онкологиялық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Вакцинацияланған қыздарда адам папилломавирусына (АПВ) қарсы вакцинацияның қауіпсіздігі қоғамды вакцинаға қатысты мифтер мен алаңдаушылықтарды жоққа шығаратын фактілер туралы хабарлар ету қажеттілігімен ерекшеленеді. Жақында жүргізілген зерттеулер АПВ вакцинациясы мен қыздардың репродуктивті денсаулығына кері әсер ету және құнарлылықтың төмендеуі сияқты жағымсыз әсерлер арасында ешқандай байланыс таппады. Бұл жатыр мойны обырының алдын алуда вакцинацияның қауіпсіздігін растайды, сонымен қатар халық денсаулығын қолдау үшін вакцинациялау бағдарламалары мен ақпараттық науқандарды жалғастырудың маңыздылығын көрсетеді.

Зерттеудің мақсаты: 2013-2015 жж. АПВ-ге қарсы егілген қыздардың репродуктивті денсаулығын бағалау.

Әдіс-тәсілдері: 2013-2015 жылдары АПВ-ге қарсы егілген қыздарға сауалнама жүргізу арқылы Алматы, Павлодар, Астана қалаларында сауалнама жүргізілді.

Нәтижелері: Зерттеу нәтижелеріне сәйкес, етеккір циклінің бұзылуы бар қыздардың пайызы вакцинацияланбағандарға (11,2%) қарағанда вакцинацияланғандар арасында (5,6%) төмен болды. Сондай-ақ вакцинацияланған қыздардың балаларын АПВ-ге қарсы вакцинациялауға дайындығы жоғары (43,5% қарсы 29,9%), бұл олардың жоғары хабардарлығы мен алдын алуға дайындығын көрсетеді. Осылайша, АПВ вакцинациясы қыздардың репродуктивті денсаулығына теріс әсер еткен жоқ.

Қорытынды: Біздің зерттеуімізге сәйкес, АПВ-ге қарсы вакцинация АПВ-ге қарсы егілген қыздардың репродуктивті әлеуетіне әсер етпейді. Бұл HPV-мен байланысты аурулардың даму қаупінің төмендеуімен байланысты және ұрпақты болу денсаулығына теріс салдары болмайды. HPV вакцинациясы қауіпсіздігі мен тиімділігі дәлелденген жатыр мойны обырының алдын алудың маңызды шарасы болып табылады.

Түйінді сөздер: адам папилломавирусы (HPV), репродуктивті денсаулық, вакцинация.

Кіріспе: Адам папилломасы вирусы (АПВ) – ерлер мен әйелдерде кең таралып жыныстық жолмен берілетін вирус, ол әртүрлі ағзаларды зақымдайды, атап айтқанда жатыр мойны, аногенитальды аумақтың және ауыз- жұтқыншақтың қатерлі ісігінің дамуымен тікелей байланысты [1, 2]. АПВ-на қарсы вакцина жасөспірімдер мен жастарға қатерлі ісіктің алғашқы алдын алуы ретінде 10 жылдан астам уақыт бойы ұсынылып келеді [3].

Соңғы кездері 26 рандомизация әдісі арқылы бақыланатын сынақтардың шолуына сәйкес, бұл вакцина тиімді және қауіпсіз болып саналады [4].

АПВ-на қарсы вакцина көрсеткіштерінің жақсарғанына қарамастан, олар әлі де жасөспірімдерге ұсынылатын басқа деңгейге жете алмай келеді [5].

Қазақстан Республикасында 2013-2015 жылдары пилоттық жоба шеңберінде АПВ-ға қарсы вакцина жасаудың алғашқы тәжірибесі орын алды. Бірақ, вакцина жасауға қарсы бағдарламалардың орын алуына байланысты вакцина жасау тоқтатылған болатын.

АПВ-на қарсы вакцина жасаудың төмен деңгейі әртүрлі кедергілерге байланысты болды, оларды атап айтқанда, қолжетімділік теңсіздігі, медицина қызметкерлерінің жеткіліксіз ұсыныстары және вакцинацияға қатысты білімі мен ұстанымының төмен болуы [6]. Кейбір ата-аналар мен дәрігерлер АПВ-на қарсы вакцинамен жыныстық мінез-құлық арасындағы ықтимал байланыс туралы алаңдаушылық білдіреді, дегенмен мұндай байланыс ғылыми дәлелдермен расталмаған [7-11].

Соңғы кездері осы дертпен науқастану туралы аз мәліметтің болуына [12-14] және баспасөз беттерінде [15, 16] аз жариялануына байланысты, бұл АПВ-на қарсы вакцинаның жыныстық қатынасқа құнарлылықты төмендетеді деген пікірмен қатар, аналық бездің бастапқы жеткіліксіздігімен (АББЖ) байланысы туралы халықта алаңдаушылық туғызды. Алайда, 200 000-ға жуық әйелді қамтыған соңғы популяциялық когорттық зерттеулер барысында АПВ-на қарсы вакцинаның және аналық бездің бастапқы жеткіліксіздігі арасында ешқандай байланыс табылмады [17].

Сонымен қатар, АПВ-на қарсы вакцинаның аналық бездің бастапқы жеткіліксіздігіне, бедеулікке байланысы немесе кез-келген басқа жағдайды тудыруы мүмкін биологиялық негізделген механизмдері жоқ екені дәлелденді. Керісінше, АПВ-на қарсы вакцинаның репродуктивті функцияға теріс әсер ететін басқа да факторлардан қорғайтын әсері туралы деректер бар [18].

Зерттеудің мақсаты: 2013-2015 жж. АПВ-ге қарсы егілген қыздардың репродуктивті денсаулығын бағалау.

Материалдар мен әдістер: АПВ-на қарсы вакцинамен бедеулік арасындағы ықтимал байланыстарды зерттеу үшін 2013-2015 жылдары Қазақстан Республикасында АПВ-на қарсы иммунизацияланған 1120 қызға сауалнама жүргізілді. Бақылау тобы ретінде Алматы қаласында тұратын АПВ-ға қарсы вакцина жасалмаған 871 қызға сауалнама жүргізілді. Сауалнамаға етеккір циклінің сипа-

ты, анамнезінде жүктіліктің орын алуы және АПВ-на қарсы вакцинаға пікірі туралы сұрақтар кірді.

Нәтижелер: Ұсынылған мәліметтерге сүйене отырып, адам папиллома вирусына қарсы вакцинаның қыздардың репродуктивті денсаулығына әсері туралы келесі тұжырымдар жасауға болады және олар вакцина жасалмаған қыздардың көрсеткіштерімен салыстырылды. Біздің мәліметтеріміз бойынша вакцина жасалған қыздар арасында үйленгендердің үлесі 19,9% болса, вакцина жасалмағандарда - 59% құрады. Олардың анамнезінде үш немесе одан да көп жыныстық серіктестері бар қыздардың вакцина жасалған және вакцина жасалмаған пайыздары шамамен бірдей болып, оларды сәйкесінде 5,35% және 5,05% болды. Біріктірілген ауыз арқылы қолданылатын контрацептивтерді қабылдаған қыздардың пайызы вакцина жасалған арасында 8,75% жоғары болса, ал вакцина жасалынбағандар арасында 2,7% деңгейінде орын алды. Вакцина жасалғандар арасында етеккір функциясы бұзылған қыздардың пайызы төмен (5,6%) болса, вакцина жасалмағандарда (11,2%) құрады.

Вакцина жасалмаған қыздарды вакцина жасалған қыздармен салыстырғанда соңғылардың жүктілік және бала туу көрсеткіштері төмен болып, оларды сәйкестегенде 29,3% және 11,6% құрап отыр. Бұл көрініс респонденттердің жас ерекшеліктеріне байланысты, вакцина жасалған қыздардың жасы 18-ден 26 жасқа дейін болса, ал вакцина жасалмаған қыздардың жас аралығы 18-ден 32-ге дейін болып, ал олардың орташа жастарын сәйкестегенде 21 және 26 жасты құрады. Балаларына АПВ – на қарсы вакцина жасауға дайыны 43,5% құраса, ал вакцина жасалмағандар – 29,9% құрап отыр. Бұл вакцина жасалған респонденттер арасында жоғары хабардар болуымен және бұл инфекцияны алдын алуға дайын екенін көрсетеді. Сонымен, алынған деректер АПВ-на қарсы вакцинаның қыздардың репродуктивті денсаулығына оң әсер етуіне, инфекцияның даму қаупін және онымен байланысты асқинуларды азайтуына және салауатты өмір салтын қалыптастыруға ықпал ететінін көрсетті.

Сауалнама сұрақтары мен жауаптары 1-кестеде көрсетілді.

1-кесте. Вакцина жасалған және вакцина жасалынбаған қыздарды салыстыру: сауалнама деректері

Сұрақтар	Вакцина жасалған (n=1120)	Вакцина жасалынбаған (n=871)
Орташа жас	21	26
Үйленген	223 (19,9%)	522 (59,9%)
Анамнезінде 3 және одан да көп жыныстық серіктестердің болуы	60 (5,35%)	44 (5,05%)
Жүктілікке қарсы дәрілер қабылдады ма	98 (8,75%)	24 (2,7%)
Менструальдық функцияның бұзылуы	63 (5,6%)	98 (11,2%)
Жүктілік болды ма	131 (11,6%)	256 (29,3%)
Бала туу болды ма	131 (11,6%)	256 (29,3%)
Мүмкін болса, олар балаларына АПВ-на қарсы вакцина жасаймын	488 (43,5%)	261 (29,9%)

Талқылау: Сауалнаманы талдау нәтижесінде вакцина жасалған қыздар арасында АПВ-на қарсы вакцинамен репродуктивті денсаулықтың бұзылуы арасында байланыс анықталмады. Бұл жерде вакцина жасалмаған қыздар арасында да салыстыру жүргізілгенін атап өту маңызды. АПВ-на қарсы вакцинасы мен бедеулік арасындағы себеп-салдарлық дәлелдердің жоқтығын ескере отырып, бұл нәтижелер жасөспірімдерге, соның ішінде қыздармен қатар, ұлдарға да АПВ-на қарсы вакцинасын ұсынып кеңес беруде медицина қызметкерлерінің сенімін арттыруы мүмкін. Ұсынылған сауалнама деректері адам папиллома вирусына қарсы вакцинаның әсері қыздардың репродуктивті денсаулығына зияны жоқтығы туралы құнды ақпарат береді. Осы орайда, зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, бірқатар маңызды пікірталастар мен қорытындылар туындайды.

Сонымен қатар, алынған мәліметтер вакцина жасалған қыздарда етеккір функциясының бұзылуының төмен пайызын көрсетті, яғни бұл мәлімет вакцина репродуктивті денсаулыққа әсер етпейтінін көрсетеді. Анамнезінде үш немесе одан да көп жыныстық серіктестері бар қыздардың пайызы вакцина жасалғанмен вакцина жасалмағандар арасында шамамен бірдей болса да, вакцина жасалғандар арасында біріктірілген ауыз арқылы қолданылған контрацептивтерді қабылдаған қыздардың пайызы жоғары болды. Бұл вакцина жасалған қыздардың контрацепция әдістеріне және олардың денсаулығына қамқорлық жасауға неғұрлым білімді көзқарасы бар екенін көрсетуді мүмкін.

Қорыта келе, алынған деректер қыздардың репродуктивті денсаулығына қатысты АПВ-на қарсы вакцинаның қауіпсіздігі мен тиімділігін растайды, сонымен

қатар, жатыр мойны қатерлі ісігімен мен АПВ -мен байланысты басқа аурулардың алдын алу шаралары аясында оны ұсынудың пайдалы екенін қажет етеді.

Қорытынды: Ұсынылған деректерді талдау негізінде адам папиллома вирусына қарсы вакцина қыздардың репродуктивті денсаулығына теріс әсер етпейді деген қорытынды жасауға болады. Сауалнама нәтижелері вакцина жасалған және вакцина жасалмаған әйелдердің репродуктивті нәтижелерінде статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетпеді. АПВ –на қарсы вакцина репродуктивті денсаулыққа теріс әсер етпестен АПВ-на байланысты жатыр мойны қатерлі ісігін, жыныс сүйелдерімен ісік алды ауруларының даму қаупінің төмендетеді. Бұл маңызды бақылау қыздар мен жас әйелдердің репродуктивті әл-ауқатын сақтау контекстінде адам папиллома вирусына қарсы вакцинаның қауіпсіздігі мен тиімділігін көрсетеді. Осылайша, АПВ-на қарсы вакцина қауіпті аурулардың дамуынан қорғап қана қоймай, әйелдердің репродуктивті денсаулығына әсер етпейтін маңызды алдын алу шарасы болып табылады. Бұл АПВ-на қарсы вакцина жасау бағдарламаларының қауіпсіздігі мен тиімділігін растайды және кең көлемде қоғамдық денсаулықты сақтау шаралары болып есептеледі.

Әдебиеттер тізімі:

- Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. *Epidemiology and burden of HPV-related disease // Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol.* – 2018. – Vol. 47. – P. 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>
- Saslow D., Andrews K.S., Manassaram-Baptiste D., Loomer L., Lam K.E., Fisher-Borne M., Smith R.A., Fontham E.T. *American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement // CA Cancer J. Clin.* – 2016. – Vol. 66(5). – P. 375-385. <https://doi.org/10.3322/caac.21355>.

3. Petrosky E., Bocchini J.A., Hariri S., Chesson H., Curtis C.R., Saraiya M., Unger E.R., Markowitz L.E. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices // *MMWR Morb. Mortal Weekly Rep.* – 2015. – Vol. 64(11). – P. 300-304. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25811679/>
4. Arbyn M., Xu L., Simoens C., Martin-Hirsch P.P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 5(5). – Art. no. CD009069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>
5. Walker T.Y., Elam-Evans L.D., Yankey D., Markowitz L.E., Williams C.L., Fredua B., Singleton J.A., Stokley S. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13-17 Years - United States, 2018 // *MMWR Morb Mortal Weekly Rep.* – 2019. – Vol. 68(33). – P. 718-723. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6833a2>
6. Kessels S.J., Marshall H.S., Watson M., Braunack-Mayer A.J., Reuzel R., Tooher R.L. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30(24). – P. 3546-3556. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.063>
7. Brewer N.T., Fazekas K.I. Predictors of HPV vaccine acceptability: a theory-informed, systematic review // *Prev. Med.* – 2007. – Vol. 45(2-3). – P. 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2007.05.013>
8. Gidengil C., Chen C., Parker A.M., Nowak S., Matthews L. Beliefs around childhood vaccines in the United States: A systematic review // *Vaccine.* – 2019. – Vol. 37(45). – P. 6793-6802. <https://www.sciencedirect.com/journal/vaccine/vol/37/issue/45>
9. Daley M.F., Crane L.A., Markowitz L.E., Black S.R., Beaty B.L., Barrow J., Babbel C., Gottlieb S.L., Liddon N., Stokley S., Dickinson L.M., Kempe A. Human papillomavirus vaccination practices: a survey of US physicians 18 months after licensure // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126(3). – P. 425-433. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3500>
10. Kempe A., O'Leary S.T., Markowitz L.E., Crane L.A., Hurley L.P., Brtnikova M., Beaty B.L., Meites E., Stokley S., Lindley M.C. HPV Vaccine Delivery Practices by Primary Care Physicians // *Pediatrics.* – 2019. – Vol. 144(4). – Art. no. e20191475. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1475>
11. Liddon N.C., Leichter J.S., Markowitz L.E. Human papillomavirus vaccine and sexual behavior among adolescent and young women // *Am. J. Prev. Med.* – 2012. – Vol. 42(1). – P. 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.09.024>
12. Colafrancesco S., Perricone C., Tomljenovic L., Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70(4). – P. 309-316. <https://doi.org/10.1111/aji.12151>
13. Little D.T., Ward H.R. Adolescent Premature Ovarian Insufficiency Following Human Papillomavirus Vaccination: A Case Series Seen in General Practice // *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* – 2014. – Vol. 2(4). – Art. no. 2324709614556129. <https://doi.org/10.1177/2324709614556129>
14. Little D.T., Ward H.R. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination // *BMJ Case Rep.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. no. 30. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006879>
15. Schmuhl N.B., Mooney K.E., Zhang X., Cooney L.G. No association between HPV vaccination and infertility in U.S. females 18–33 years old // *Vaccine.* – 2020. – Vol. 38(24). – P. 4038-4043. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.035>
16. Wahlberg D. Judge says HPV vaccine didn't cause ovary failure in Mount Horeb sisters // *Wisconsin State J.* – 2017. http://host.madison.com/news/local/health-med-fit/judge-says-hpv-vaccine-didn-t-cause-ovary-failure-in/article_5f5678fd-9fcd-5be1-9be6-0f33a0e6a211.html
17. Naleway A.L., Mittendorf K.F., Irving S.A., Henninger M.L., Crane B., Smith N., Daley M.F., Gee J. Primary Ovarian Insufficiency and Adolescent Vaccination // *Pediatrics.* – 2018. – Vol. 142(3). – Art. no. e20180943. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0943>
18. Souho T., Benlemlih M., Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(5). – Art. no. e0126936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126936>

АННОТАЦИЯ

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ДЕВУШЕК, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ВПЧ, В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

А.Р. Сатанова^{1,2}, Т.Т. Садькова^{1,2}, К.Толентайұлы³, Е.К. Кукубасов¹, Р.О. Болатбекова^{2,3}, Д.Р. Кайдарова^{1,2}

¹АО «Казакский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан
²НАО «Казакский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан
³Алматинский онкологический центр, Алматы, Республика Казахстан

Актуальность: Тема безопасности вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) у вакцинированных девушек подчеркивается необходимостью информирования общественности о фактах, опровергающих мифы и беспокойства, связанные с вакциной. Недавние исследования не выявили связи между вакцинацией против ВПЧ и нежелательными эффектами, в частности, такими как негативное влияние на репродуктивное здоровье девушек и снижение фертильности. Это подтверждает безопасность вакцинации в профилактике рака шейки матки, а также подчеркивает важность продолжения программ вакцинации и информационных кампаний для поддержки общественного здоровья.

Цель исследования – оценка репродуктивного здоровья девушек, вакцинированных против ВПЧ в 2013-2015 гг.

Методы: Проведен опрос девушек, вакцинированных против ВПЧ в 2013-2015 гг., путем анкетирования в городах Алматы, Павлодар и Астана.

Результаты: По результатам исследования процент девушек с нарушением менструальной функции оказался ниже среди вакцинированных (5,6%), чем среди невакцинированных (11,2%). Также более высокая готовность вакцинированных девушек вакцинировать своих детей от ВПЧ (43,5% против 29,9%) свидетельствовала об их высокой осведомленности и готовности к профилактике. Таким образом, вакцинация против ВПЧ не оказала отрицательного влияния на репродуктивное здоровье девушек.

Заключение: По данным нашего исследования вакцинация против ВПЧ не влияет на репродуктивный потенциал у вакцинированных против ВПЧ девушек. Она связана с меньшим риском развития ВПЧ-связанных заболеваний и не оказывает негативных последствий на репродуктивное здоровье. Вакцинация против ВПЧ представляет собой важную меру профилактики рака шейки матки с подтвержденной безопасностью и эффективностью.

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ), репродуктивное здоровье, вакцинация.

ABSTRACT

EVALUATION OF REPRODUCTIVE HEALTH STATUS OF HPV-VACCINATED GIRLS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

A.R. Satanova^{1,2}, T.T. Sadykova^{1,2}, K. Toleutaiuly³, E.K. Kukubassov¹, R.O. Bolatbekova^{2,3}, D.R. Kaidarova^{1,2}

¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan
²«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NpJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan
³Almaty Oncology Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: The safety of human papillomavirus (HPV) vaccination for vaccinated girls is emphasized by the need to educate the public about facts that counter myths and concerns associated with the vaccine. Recent studies have found no link between HPV vaccination and ad-

verse effects, such as adverse effects on girls' reproductive health and decreased fertility. This confirms the safety of vaccination in preventing cervical cancer and also highlights the importance of continuing vaccination programs and information campaigns to support public health.

Purpose of the study: to assess of reproductive health in vaccinated girls against HPV in 2013-2015.

Methods: A survey of girls vaccinated against HPV in 2013-2015 was conducted through questionnaires in Almaty, Pavlodar, and Astana.

Results: According to the study results, the percentage of girls with menstrual dysfunction was lower among vaccinated (5.6%) than among unvaccinated (11.2%). There is also a higher willingness of vaccinated girls to vaccinate their children against HPV (43.5% versus 29.9%), indicating their high awareness and readiness for prevention. Thus, HPV vaccination did not have a negative impact on the reproductive health of girls.

Conclusion: According to our study, vaccination against HPV does not affect the reproductive potential of girls vaccinated against HPV. It is associated with a lower risk of developing HPV-related diseases and does not have negative consequences on reproductive health. HPV vaccination is an important cervical cancer prevention measure with proven safety and effectiveness.

Keywords: human papillomavirus, reproductive health, vaccination.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Қаржыландыру: Зерттеуді «Қазақ онкология және радиология институты» АҚ қаржыландырды.

Авторлардың үлесі: тұжырымдамаға қосқан үлесі – Қайдарова Д.Р.; ғылыми дизайн – Сатанова А.Р., Болатбекова Р.О.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді орындау – Кукубасов Е.К., Болатбекова Р.О.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді түсіндіру – Сатанова А.Р.; ғылыми мақаланы құру – Сатанова А.Р., Садықова Т.Т., Төлеутайұлы К.

Авторлар деректері:

Сатанова А.Р. (хат жазушы автор) – дәрігер-хирург, «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ; С. Нұғманов атындағы онкология кафедрасының ассистенті, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, тел. +77013264533, e-mail: alima.satanova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7863-9291;

Садықова Т.Т. – м.ғ.к., ақылы қызметтер бөлімінің басшысы, «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, С. Нұғманов атындағы онкология кафедрасының доценті, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, тел. +77017123092, e-mail: sadykova.tolkyn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4430-6784;

Карибай Т. – м.ғ.д., С. Нұғманов атындағы онкология кафедрасының профессоры, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, e-mail: karibay_1951@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8008-7414;

Кукубасов Е.К. – м.ғ.к., «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ онкогинекология орталығының басшысы, тел. +77012261532, e-mail: e.kukubassov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2034-7776;

Болатбекова Р.А. – PhD, онкогинекология бөлімшесінің меңгерушісі, Алматы онкологиялық орталығы; С. Нұғманов атындағы онкология кафедрасының ассистенті, «С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, тел. +77012221293, e-mail: r.bolatbekova@gmail.ru, ORCID: 0000-0002-4576-5432;

Қайдарова Д.Р. – м.ғ.д., профессор, ҚР ҰҒА академигі, «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ Басқарма Төрайымы; С. Нұғманов атындағы онкология кафедрасының меңгерушісі, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, тел. +77017116593, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0969-5983.

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Сатанова А.Р., "Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты" АҚ, Абай даңғылы 91, Алматы 050022, Қазақстан Республикасы

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ОТДЕЛЕНИЕ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

*Е.Б. КУРАКБАЕВ^{1,2}, Б.С. ТУРДАЛИЕВА¹, Л.Н. МАНЖУОВА²,
В.В. ЩУКИН³, А.Ш. АЙМАХАНОВА⁴, К.Б. АЙТБАЕВ^{2,4}*

¹ТОО Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Москва, Российская Федерация;

⁴НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова» Алматы, Республика Казахстан;

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Самым распространенным среди детской злокачественной онкопатологии является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), частота встречаемости которого составляет 4,2 на 100 000 детей. Некоторым пациентам с диагнозом ОЛЛ на каком-то этапе лечения потребуются госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ).

Цель исследования – выявить прогностические значимые клинико-лабораторные показатели в качестве индикаторов клинического ухудшения у детей с ОЛЛ для разработки шкалы «Раннего выявления предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ».

Методы: Было проведено ретроспективное исследование стационарных медицинских карт всех пациентов (0-18 лет), у которых был диагностирован ОЛЛ и которые были госпитализированы в ОРИТ для онкогематологических больных Научного центра педиатрии и детской хирургии (Алматы, Казахстан). Период исследования составляет три года – с 2020 по 2022 годы.

Результаты: Клинико-лабораторные показатели детей с ОЛЛ анализировались за сутки до госпитализации в ОРИТ, поскольку эти пациенты продемонстрировали ухудшение клинического статуса. Это окно времени было выбрано, чтобы позволить нам понять, какие имелись предвестники раннего ухудшения состояния детей с ОЛЛ до госпитализации в ОРИТ. Данные исследования были собраны до госпитализации в ОРИТ, во время поступления в ОРИТ, и есть данные при переводе из ОРИТ в зависимости от исхода заболевания. За время исследования в ОРИТ поступили 188 пациентов с ОЛЛ. Ухудшения состояния отмечались при лейкопении, нейтропении, которые были у 60-80% пациентов, а также повышенный уровень лейкоцитов отмечался у 30-40%, нормальный уровень лейкоцитов имелся всего у 10-20%. Уровень СРБ и прокальцитонина были повышены, это показывает присутствие воспалительного процесса.

Заключение: На основании ретроспективного анализа данных можно сказать, что представленные данные являются предвестниками критических состояний у детей с ОЛЛ. Неврологические, дыхательные, сердечные, почечные и др. параметры имеют важное значение для ведения и лечения пациентов.

Ключевые слова: клиническое ухудшение, ранние признаки, отделение реанимации и интенсивной терапии, острый лимфобластный лейкоз, дети.

Введение: Преимущественно распространенной детской злокачественной опухолью является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с частотой встречаемости 4,2 на 100 000 детей. Продолжительность выживаемости при ОЛЛ у детей в динамике возросла с менее чем 10% в 1968 году до более чем 90% в настоящее время [1, 2]. Острый лейкоз представляет собой рак гемопоэтических клеток, характеризующийся увеличением количества незрелых клеток крови и снижением продукции компонентов крови [3]. Пациентов с ОЛЛ лечат программной химиотерапией (ПХТ), которая требует стационарного наблюдения в течение всего курса лечения, у этих пациентов наблюдаются анемия, тромбоцитопения и опасная для жизни нейтропения. ПХТ состоит из двух фаз: индукционной и консолидационной терапии. Тщательное наблюдение за пациентами во время индукционной терапии необходимо из-за потенциального осложнения в виде нейтропенического сепсиса и дыхательной недостаточности. После индукционной терапии

пациенты остаются в больнице для поддерживающего лечения, пока не будет восстановлена кровь. За высокий процент излечения приходится платить – потенциально опасными для жизни неблагоприятными состояниями, которые могут потребовать проведения интенсивной терапии, особенно на ранних стадиях лечения [4-6]. Пациенты с острым лейкозом могут получить значительную пользу от госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Однако многочисленные источники показали, что пациенты с ОЛЛ, которым не требуется госпитализация в ОИТ, имеют лучшие результаты, чем те, кому это требуется [7]. Факторы, которые влияют на плохой исход в ОИТ у пациентов с ОЛЛ, включают в себя возраст, необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и оценку органной недостаточности (SOFA) [7-9]. И наоборот, исследования показали, что, если пациенты с острым лейкозом или гематологическими злокачественными новообразованиями поступают в ОИТ раньше, то есть в течение 24 часов после поступления в больницу

или не требующие немедленного жизнеобеспечения, они имеют лучшие результаты [10, 11]. Худшие результаты у пациентов, поступивших в ОИТ позже, вероятно, связаны с более значительными изменениями физиологических показателей [12]. В области педиатрической медицины наибольшее значение имеют раннее выявление и купирование клинического ухудшения, особенно у детей с онкогематологическими заболеваниями (ОГ). Шкала «Признаки раннего предупреждения у детей» (PEWS) относится к набору клинических показателей, которые помогают медицинским работникам выявлять потенциальное ухудшение состояния у педиатрических пациентов и реагировать на него [13]. PEWS – систематический подход, используемый в педиатрических медицинских учреждениях для выявления и мониторинга признаков клинического ухудшения. Он предназначен для выявления ранних тревожных признаков и направлен на улучшение результатов лечения пациентов [14].

Цель исследования – выявить прогностические значимые клинико-лабораторные показатели в качестве индикаторов клинического ухудшения у детей с ОЛЛ для разработки шкалы «Раннего выявления предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ».

Материалы и методы: Было проведено ретроспективное исследование стационарных медицинских карт всех пациентов (0-18 лет), у которых был диагностирован ОЛЛ и которые были госпитализированы в ОРИТ для онкогематологических больных Научного центра педиатрии и детской хирургии (Алматы, Казахстан). Период исследования составляет три года – с 2020 по 2022 годы, общая госпитализация в ОРИТ составила 188 пациентов, из них 168 пациентов поступили из 4 профильных онкогематологических отделений, остальные 20 поступили из отделения приемного покоя.

Нами были изучены стационарные медицинские карты 171 пациента за период с 2020-2022 гг., госпитализированных в ОРИТ, из них 17 пациентов поступили в ОРИТ повторно в рамках одной той же госпитализации в клини-

ку, итого вышло 188 случаев госпитализации в ОРИТ. Пациенты включались в исследование, если у них был диагностирован ОЛЛ, и если они были госпитализированы в ОРИТ по тяжести состояния для интенсивной терапии. Пациенты, поступившие амбулаторно для рутинных диагностических и терапевтических процедур, исключались из исследования. То же самое касалось пациентов, которые поступали в ОРИТ в послеоперационном периоде или при другой иной манипуляции.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS v.13.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормального распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Различия в исходе интенсивной терапии между пациентами, переведенными из ОРИТ в профильное отделение, и летальными случаями в каждой группе были оценены с помощью теста χ^2 .

Анализ данных госпитализированных детей в ОРИТ с диагнозом ОЛЛ, клинико-лабораторные показатели анализировались за сутки до госпитализации в ОРИТ, поскольку эти пациенты продемонстрировали ухудшение клинического статуса до госпитализации в ОРИТ. Это окно времени было выбрано, чтобы позволить нам понять, какие были предвестники раннего ухудшения состояния детей с ОЛЛ до госпитализации в ОРИТ. Причины госпитализации в ОРИТ были указаны в медицинских картах при приеме в ОРИТ, жизненно важные показатели были отражены в дневниковых записях врачей, мы эти данные сопоставили со шкалой «Признаки раннего предупреждения у детей» (PEWS), которая состоит из нескольких критериев (таблица 1).

Таблица 1 – «Педиатрические признаки раннего предупреждения» (PEWS) [15]

Характеристика	Баллы			
	0	1	2	3
Поведение/ Неврологические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> Игра/сон не нарушены Уровень тревожности, характерный для пациента 	<ul style="list-style-type: none"> Сонный, когда его не беспокоят (ориентирован, если побеспокоить, но когда один снова засыпает) 	<ul style="list-style-type: none"> Плаксивый, тяжело успокоить Увеличение числа судорог относительно типичной для пациента картины 	<ul style="list-style-type: none"> Вялый, спутанное сознание, пассивный Сниженный ответ на болевой раздражитель Длительные или частые судороги Асимметрия зрачков или вялая реакция на свет
Сердечно-сосудистые симптомы	<ul style="list-style-type: none"> ЧСС в норме Цвет кожных покровов обычный для пациента Симптом бледного пятна ≤ 2 с 	<ul style="list-style-type: none"> Легкая тахикардия Бледность кожных покровов Симптом бледного пятна 3 с Переменяющийся эктопический ритм или нарушение ритма (не вновь возникшее) 	<ul style="list-style-type: none"> Умеренная тахикардия Серость кожных покровов Симптом бледного пятна 4-5 с 	<ul style="list-style-type: none"> Тяжелая тахикардия Появление брадикардии Серость кожных покровов или мраморность Вновь возникший/увеличившийся эктопический ритм, нарушение сердечного ритма или блокада сердца Симптом бледного пятна >5 с
Дыхательные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> Частота дыхательных движений (ЧДД) в норме Нет признаков дыхательной недостаточности 	<ul style="list-style-type: none"> Легкое тахипноэ Небольшое усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа) Подача кислорода <5 л через маску 	<ul style="list-style-type: none"> Умеренное тахипноэ Умеренное усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест, раздувание крыльев носа, использование вспомогательной мускулатуры, шумное дыхание) 	<ul style="list-style-type: none"> Тяжелое тахипноэ Брадипноэ Выраженное усиление работы дыхательной мускулатуры (движения головой, парадоксальное дыхание) Дотация кислорода >10 л через маску или не реагирует

		<ul style="list-style-type: none"> • Легкая десатурация (SpO₂ < 95%)* • Перемежающиеся апноэ, саморазрешающиеся 	<ul style="list-style-type: none"> • Подача кислорода > 2 л или ≤ 5 л через маску • Умеренная десатурация (SpO₂ < 90%) • Апноэ, требующее смены позиции или стимуляции • Ингаляции каждые 1-2 ч 	<ul style="list-style-type: none"> • Ингаляции каждые 30 мин – 1 ч • Тяжелая десатурация (SpO₂ < 85%)* • Рефрактерное апноэ
	Беспокойство персонала о состоянии ребенка Персонал обеспокоен (при наличии к общей оценке добавляется 1 балл)			
	Беспокойство родителей о состоянии ребенка Родители обеспокоены или отсутствуют в палате (при наличии к общей оценке добавляется 1 балл)			

Примечание *- в случае, если начальный уровень сатурации принимается за 99-100%.

Алгоритм действия медицинского персонала. Алгоритм действия медицинского персонала определяется согласно полученной сумме всех характеристик.

0-2: продолжить наблюдение в прежнем объеме каждые 4 часа.

3-4: увеличить частоту наблюдения, сообщить врачу об ухудшении состояния, обсуждение плана лечения в команде, решение вопроса о переводе в ОРИТ, электронный мониторинг, введение документации. Наблюдение каждые 2 часа.

5 и >: оценка врача у постели больного, уведомить лечащего врача, обсуждение плана лечения в команде, электронный мониторинг, перевод пациента в ОРИТ, введение документации. Учащение наблюдения каждые 30-60 минут.

Дополнительно к этим критериям было изучено множество других данных, например, такие как возраст, пол, национальность, территориальная принадлежность, рост, вес, индекс массы тела, группа риска и рецидивы основной патологии, группа крови с резус фактором, трансфузионная терапия, жалобы, температура тела, сознание по шкале комы Глазго, неинвазивное артериальное давление, геморрагический синдром (ГС), отечный синдром, болевой синдром (БС), диспепсический синдром, слабость/вялость, диурез, различные анализы крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, кислотно-основное состояние (КОС) венозной крови, об-

щий анализ мочи, бакпосевы, инструментальные исследования (ультразвуковое исследование, лучевое (рентген, компьютерная томография и т.д.). Вышеперечисленные данные были собраны за сутки до госпитализации в ОРИТ, в день госпитализации в ОРИТ, и имеются данные при переводе из ОРИТ в зависимости от исхода заболевания; ниже приведены общие данные со значимыми клинико-лабораторными данными, которые изменены с проведением сравнительного анализа.

Результаты: На рисунке 1 представлены данные о госпитализированных пациентах в ОРИТ с разбивкой по полу, типам клеток и т.д. За период исследования проанализированы данные 188 (95% ДИ 98,1 – 100,0) случаев с ОЛЛ, из них 97 мальчиков (95% ДИ 44,2-58,9) и 91 (95% ДИ 41,1-55,8) девочек, которые были госпитализированы в ОРИТ, из них 17 пациентов поступали в ОРИТ повторно в рамках одной и той же госпитализации в клинику. В общем составе В-клеточные типы клеток имели 144 пациента и Т-клеточные – 44 пациента; указан средний возраст, который составил 7,9 лет для мальчиков и 7,1 лет для девочек. В целом эти данные дают представление о распределении госпитализаций в ОРИТ в зависимости от пола, типов клеток, среднего возраста, национальности и организованности. В синем столбце представлены абсолютные значения, в оранжевом столбце – процентные доли.

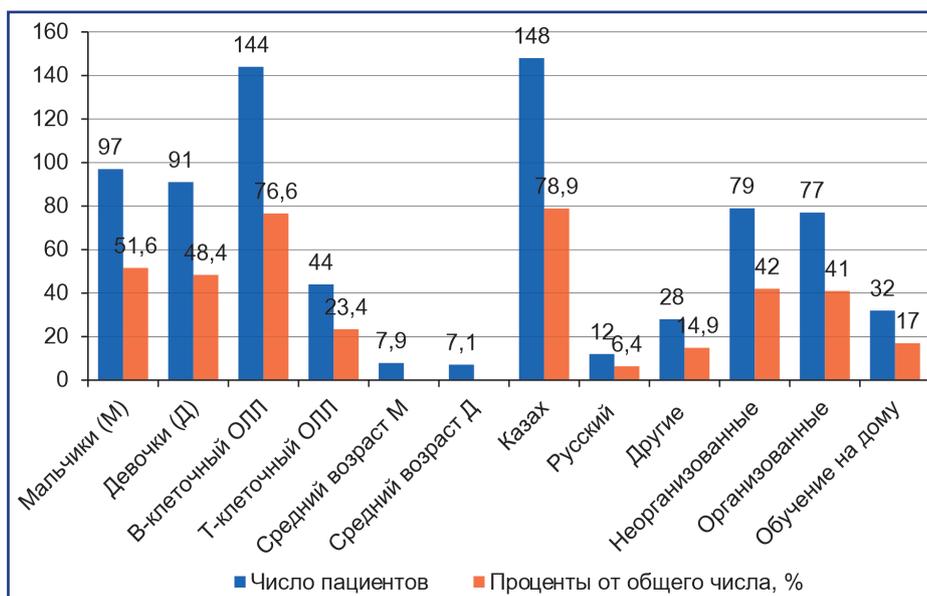


Рисунок 1 – Популяция госпитализации в ОРИТ

Далее на рисунках 2-4 перечислены общие данные пациентов, которые были госпитализированные в ОРИТ.

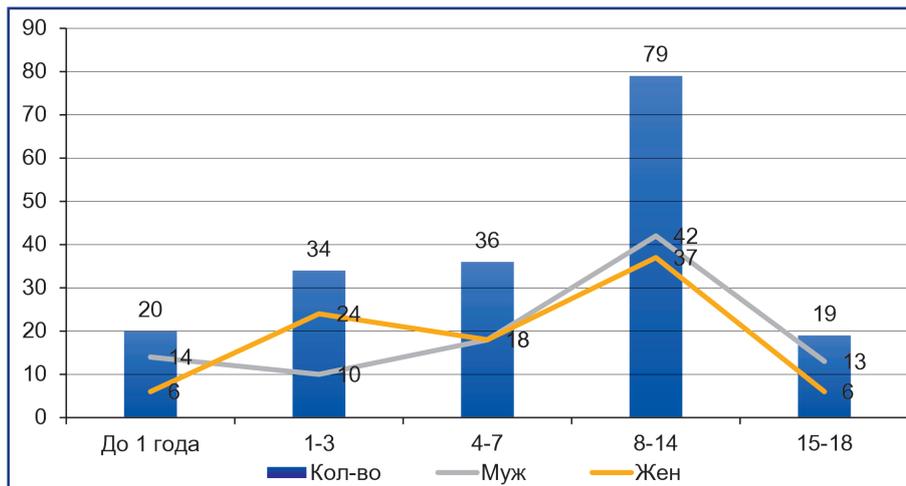


Рисунок 2 – Группы по возрасту и полу пациентов

Пациенты были разделены на 5 групп по возрасту (1-я – до 1 года, 2-я – от 1 года – до 3 лет 11мес, 3-я с 4 лет до 7 лет 11мес, 4-я – с 8 лет – до 14 лет 11мес, 5-я – с 15 до 18 лет).



Рисунок 3 – Распределение по территориальной принадлежности всех случаев, госпитализированных в ОРИТ за 2020-2022гг., с диагнозом ОЛЛ

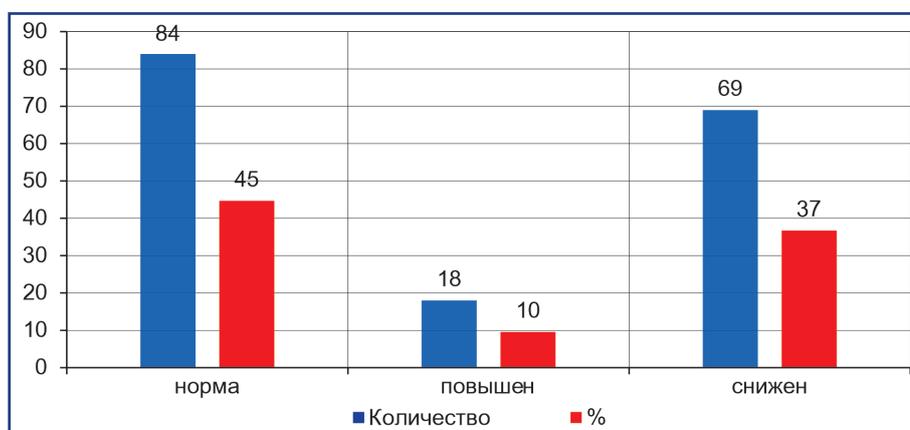


Рисунок 4 – Индекс массы тела пациентов, госпитализированных в ОРИТ

По стационарным данным медицинских карт пациентов нами проведена оценка поведения/неврологических, сердечно-сосудистых, дыхательных симпто-

мов пациента по шкале «Педиатрические признаки раннего предупреждения» (шкала 1), оценка проводилась в двух вариантах: первый вариант – без пун-

кта беспокойство родителей и персонала, потому что каждый родитель и персонал всегда будет беспокоиться за ребенка, второй – с учетом беспокойства ро-

дителей и персонала (таблица 1). Подробная информация о включенных данных пациентов приведена в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Описательные данные в абсолютном и процентном значении по шкале PEWS

Поведение/Неврологические симптомы	За день до госпитализации в ОРИТ, абс. (%)	В день госпитализации в ОРИТ, абс. (%)	При переводе в профильное отделение, абс. (%)
Игра/сон не нарушены (0 баллов)	7 (4,15%)	1 (0,5%)	22 (15,83%)
Сонный, когда его не беспокоят (1 балл)	107(63,7%)	76 (40,5%)	115 (82,73%)
Плаксивый, тяжело успокоить (2 балла)	51 (30,35%)	79 (42%)	2 (1,44%)
Спутанное сознание, судороги (3 балла)	3 (1,8%)	32 (17%)	0 (0%)
Сердечно-сосудистые симптомы			
ЧСС в норме. Цвет кожных покровов обычный для пациента, Симптом бледного пятна (СБП) ≤2 с. (0 баллов)	83 (49,4%)	80 (42,6%)	137 (98,56%)
Легкая тахикардия. Бледность кожных покровов. СБП 3 сек. (1 балл)	65 (38,7%)	82 (43,6%)	2 (1,44%)
Умеренная тахикардия. Серость кожных покровов. СБП 4-5 сек. (2 балла)	18 (10,7%)	20 (10,6%)	0 (0%)
Тяжелая тахикардия. Появление брадикардии. Серость кожных покровов, мраморность. СБП >5с. (3 балла)	2 (1,2%)	6 (3,2%)	0 (0%)
Дыхательные симптомы			
ЧДД в норме. Нет признаков дыхательной недостаточности. Сатурация в норме. (0 баллов)	115 (68,45%)	120 (63,8%)	130 (93,5%)
Легкое тахипноэ. Небольшое усиление работы дыхательной мускулатуры (ДМ). (SpO ₂ <95%). (1 балл)	29 (17,27%)	29 (15,4%)	9 (6,5%)
Умеренное тахипноэ. Умеренное усиление работы ДМ. (SpO ₂ <90%). (2 балла)	14 (8,33%)	18 (9,6%)	0 (0%)
Тяжелое тахипноэ. Выраженное усиление работы ДМ. (SpO ₂ <85%) (3 балла)	10 (5,95%)	21 (11,2%)	0 (0%)
Итоговые баллы по шкале	без/с беспокойствами	без/с беспокойствами	без/с беспокойствами
0-2	108 (64,3%)/4 (2,4%)	76 (40,4%)/2 (1,1%)	137 (98,6%)/23 (16,56%)
3-4	41 (24,4%)/104 (61,9%)	73 (38,8%)/75 (39,9%)	2 (1,4%)/114 (82%)
5 и >	19 (11,3%)/60 (35,7%)	39 (20,8%)/111 (59%)	0 (0%)/2 (1,44%)
Общее	168 (100%)	188 (100%)	139 (100%)

Таблица 3 – Описательная статистика количественных переменных по итоговым баллам

Показатели	M±SD/Me	Количество пациентов, абс.	Количество баллов, мин.	Количество баллов, макс.
Итоговые баллы до поступления в ОРИТ, Me	2	168	0	8
Итоговые баллы при госпитализации в ОРИТ, Me	3	188	0	7
Итоговые баллы при переводе из ОРИТ, Me	1	139	0	3

Таблица 2 отражает разность собранных баллов по критериям за день до госпитализации в ОРИТ, в день госпитализации в ОРИТ и при переводе из ОРИТ в профильное отделение. Глядя на представленные показатели, можно сказать, что изменения в неврологической симптоматике в основном составляли 1 балл, но общее число больных, которых набрали до госпитализации в ОРИТ и при переводе из ОРИТ в профильное отделение отличаются, причем последних больше. Сердечно-сосудистые и дыхательные симптомы пациентов не всегда отражают максимальный балл, но все же набранные 1 и 2 балла до и при госпитализации в ОРИТ сравнительно одинаковы, в нашем случае у половины исследуемых пациентов. Однако при переводе из ОРИТ в профильное отделение свыше 90% пациентов набрали 0 баллов. Итоговые баллы иллюстрируют, что по шкале PEWS без и с беспокойствами данные существенно различаются и, соответственно, алгоритм реагирования тоже; если не считать беспокойство родителей и персонала (это минус 2 балла), то большинство пациентов по алгоритму должны были продолжить лечение и наблюдение в прежнем объеме и не должны были быть переведены в ОРИТ, но, к сожалению,

они были госпитализированы в ОРИТ по разным причинам. Также стоит отметить что без учета беспокойств при переводе из ОРИТ в профильное отделение 98,6% пациентов набрали до 2 баллов, что соответствует алгоритму действия и что означает, что наблюдение и лечение можно проводить в профильном отделении. Однако, если анализировать данные более внимательно, то практически все пациенты до госпитализации в ОРИТ, во время госпитализации в ОРИТ и при переводе из ОРИТ в профильное отделение набрали более 3 баллов. Это означает, что практически все дети были переведены из ОРИТ преждевременно, в то время как им как минимум нужно было продолжить лечение в условиях ОРИТ. Но не стоит забывать и про человеческий фактор, ведь мы провели ретроспективное исследование, где данные были взяты из архивного источника, 100% уверенности в клинических данных у нас нет. Ниже приведены клинико-лабораторные данные, которые были существенно изменены на всех этапах исследования.

В таблицах 4-6 отмечается, что больше чем у половины исследуемых пациентов была различная гипертермия до и во время госпитализации в ОРИТ, вместе

с тем, при переводе из ОРИТ в профильное отделение у 98,6% отмечалась нормальная температура тела. При летальных случаях гипертермия была у 69,38% пациентов и гипотермия – у 14,3% пациентов, что говорит о септическом состоянии пациентов с ОЛЛ. БС оценивался по следующим шкалам: у новорожденных до 1 года – Neonatal Infant Pain Scale, NIPS), 1-3 года – поведенческая шкала FLACC Scale, 3-7 лет – сравнительная таблица болевых ощущений или рейтинговая шкала Вонга-Бейкера оценки боли по изображению лица (Face scale), старше 7 лет – визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Все шкалы набирают максимально 10 баллов, по интенсивности боли разделены на степени. Болевой синдром (БС) наглядно демонстрирует, что до перевода и во время перевода в ОРИТ у пациентов (свыше 75%) отмечалась значимая и сильная боль, которая

после интенсивной терапии при переводе в профильное отделение была полностью купирована. По поводу критерия геморрагический синдром (ГС): до и во время госпитализации в ОРИТ у ¼ из всех пациентов не было ГС независимо от основного диагноза, тромбоцитопении и коагулопатии, однако у остальных ¾ пациентов отмечался ГС разной степени. При переводе из ОРИТ в профильное отделение ГС отсутствовал у 47,5%, и минорная кровоточивость составила 26,6% (в итоге 74,1%), где в разработанной шкале «Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ» они объединены в одну ячейку и составляют 0 баллов. А вот при летальном исходе, наоборот, отмечается 6,1% отсутствия ГС, а в 93,9% отмечается ГС разной степени, где 79,6% составил выраженный ГС. Это объясняется тем, что одним из осложнений ОЛЛ является ГС.

Таблица 4 – Критерии, которые были включены в разработанную шкалу

Температура тела °С	За день до госпитализации в ОРИТ, абс. (%)	В день госпитализации в ОРИТ, абс. (%)	При переводе в профильное отделение, абс. (%)	При летальном исходе
гипотермия (35,9 и ниже)	0 (0%)	4 (2,1%)	0 (0%)	7 (14,3%)
нормотермия (36,0-36,9)	88 (52,4%)	108 (57,4%)	137 (98,6%)	8 (16,32%)
субфебрилитет (37,0-37,9)	42 (25%)	43 (22,9%)	2 (1,4%)	11 (22,44%)
фебрильная (38,0 и выше)	38 (22,6%)	33 (17,6%)	0 (0%)	23 (46,94%)
95% ДИ	37-38	37-37	36-36	
Интенсивность болевого синдрома по степени боли				
0 боли нет	10 (6%)	20 (10,63%)	62 (44,6%)	
1-3 умеренная	29 (17,2%)	12 (6,4%)	76 (54,7%)	
4-6 значительная	89 (53%)	89 (47,34%)	1 (0,7%)	
7-10 сильная	40 (23,8%)	67 (35,63%)	0 (0%)	
95% ДИ	4-6	4-7	0-2	
Степень геморрагического синдрома				
ГС нет	42 (25%)	50 (26,6%)	66 (47,5%)	3 (6,1%)
Минорная кровоточивость. Множественные петехии <100; и/или < 5 крупных синяков (<3 см в диаметре)	21 (12,5%)	18 (9,6%)	37 (26,6%)	0 (0%)
Легкий ГС. Множественные петехии >100; и/или >5 крупных синяков (>3 см в диаметре (кожный, десневой)	64 (38%)	67 (35,6%)	36 (25,9%)	4 (8,2%)
Умеренный ГС, наличие кровоточивости слизистых (кожный, носовой)	25 (15%)	28 (14,9%)	0 (0%)	3 (6,1%)
Выраженный ГС, кровоточивость слизистых оболочек или подозрение на внутреннее кровотечение органа (ЖКТ, ОНМК по ГТ и т.д.)	16 (9,5%)	25 (13,3%)	0 (0%)	39 (79,6%)
Общее	168 (100%)	188 (100%)	139 (100%)	49 (100%)

Таблица 5 – Описательная статистика количественных переменных по критериям температуры тела и болевого синдрома за день до госпитализации в ОРИТ

Показатели	Количество, М±SD/Ме	Количество пациентов, абс.	Количество, мин.	Количество, макс.
Температура тела, Ме	37	168	36	40
Болевой синдром, Ме	5	168	0	10

Таблица 6 – Описательная статистика категориальных переменных ГС

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Геморрагический синдром за день до госпитализации в ОРИТ (168 пациентов)	Степень 0	42	25,0	18,7-32,3
	Степень 1	21	12,5	7,9-18,5
	Степень 2	64	38,1	30,7-45,9
	Степень 3	25	14,9	9,9-21,2
	Степень 4	16	9,5	5,5-15,0
Геморрагический синдром при госпитализации в ОРИТ (188 пациентов)	Степень 0	51	26,7	20,5-33,7
	Степень 1	18	9,6	5,8-14,8
	Степень 2	67	35,8	29,0-43,2
	Степень 3	28	15,0	10,2-20,9
	Степень 4	24	12,8	8,4-18,5

Таблица 7 – Локализация болевого и геморрагического синдромов

Локализация болевого синдрома (БС)	Частота
Гиперестезия	4
Спина и поясница	4
Перианальная область	6
Горло	9
Грудная клетка, межреберные	9
Головные боли	34
Ротовая полость	38
Боли конечностей и суставов (оссалгия)	54
Боли в животе и в эпигастральной области	88
Локализация геморрагического синдрома (ГС)	
В мозг (ОНМК по ГТ)	1
Из мест пункции центрального венозного катетера	3
Глазные склеры	5
ЖКТ	13
Ротовая полость, десна	14
Носовое кровотечение	27
Кожа	113

Данные таблицы 7 показывают, что наибольший БС отмечался в ротовой полости за счет стоматита, оссалгии – за счет поражения костного мозга и абдоминальный синдром – за счет поражения органов пищеварения основной патологией и на фоне ПХТ. Локализация ГС у детей с ОЛЛ, в основном, отмечалась в виде кожно-геморрагического высыпания и носового (десневого) кровотечения. У одних и тех же пациентов имелось несколько БС и ГС, за счет этого численность превышает количество исследуемых пациентов.

Все вышеперечисленные данные имеют субъективный и объективный характер, дополнительно к предшествующим данным мы изучали лабораторно-ин-

струментальные исследования. Многие исследуемые показатели были несущественно значимы или же изменения были единичными, а иногда можно было их незамедлительно скорректировать. К примеру, анемия, тромбоцитопения, гипопропротеинемия и коагулопатия восполнялась с помощью трансфузии крови или препаратами крови, а дисэлектролитемия, уровень глюкозы и другие корректировались инфузионной терапией и т.д. Однако все же нужно отметить, что нижеприведенные результаты анализов были значимо изменены: лейкоциты, нейтрофилы (нейтропения), уровень мочевины, С реактивный белок (СРБ) и т.д., которые отражены и описаны в таблицах 8-10.

Таблица 8 – Количественные данные анализов за все исследуемые периоды

Количество лейкоцитов x10 ⁹ /л	Число пациентов за сутки до поступления в ОРИТ, абс. (%)	В день поступления в ОРИТ, абс. (%)	При переводе в профильное отделение	При летальном исходе
Норма 4,1-9,9	20 (11,9%)	29 (15,4%)	31 (22,3%)	3 (6,1%)
Легкая лейкопения 3-3,9	14 (8,3%)	12 (6,4%)	7 (5%)	1 (2%)
Средняя лейкопения 2-2,9	12 (7,1%)	9(4,8%)	16 (11,5%)	1 (2%)
Тяжелая лейкопения 1-1,9	19 (11,3%)	24 (12,8%)	23 (16,5%)	3 (6,1%)
Агранулоцитоз ниже 1	72 (42,9%)	74 (39,4%)	42 (30,2%)	31 (63,3%)
Умеренный лейкоцитоз 10-20	9 (5,4%)	7 (3,7%)	8 (5,8%)	4 (8,2%)
Выраженный лейкоцитоз 21-49	5 (3%)	3 (1,6%)	4 (2,9%)	1 (2%)
Гиперлейкоцитоз 50-100	6 (3,6%)	10 (5,3%)	4 (2,9%)	3 (6,1%)
Выраженный гиперлейкоцитоз свыше 101	11 (6,5%)	20 (10,6%)	4 (2,9%)	2 (4%)
Me (Q1; Q3)	1,43 (0,30; 4,97)	1,64 (0,32; 7,58)	1,88 (0,40; 6,50)	
χ ²	23,5830	35,0170	23,1710	
p-value	0,0027	0,00003	0,0032	
Количество абсолютных нейтрофилов				
Норма 6-2,1	30 (17,9%)	50 (26,6%)	40 (28,7%)	8 (16,3%)
Легкая нейтропения 2-1,5	15 (8,9%)	6 (3,2%)	12 (8,6%)	0 (0%)
Средняя нейтропения 1-1,4	12 (7,1%)	13 (6,9%)	17 (11,5%)	2 (4,1%)
Тяжелая нейтропения 0,5-0,9	17 (10,1%)	19 (10,1%)	16 (12,2%)	2 (4,1%)
Выраженная нейтропения ниже 0,5	89 (53%)	92 (48,9%)	54 (39%)	35 (71,4%)
Нейтрофилез	5 (3%)	8 (4,3%)	0 (0%)	2 (4,1%)
Me (Q1; Q3)	1,43 (0,30; 4,97)	1,64 (0,32; 7,58)	1,88 (0,40; 6,50)	
χ ²	20,7220	25,9250	24,6950	
p-value	0,0009	0,0001	0,0002	
Уровень мочевины				
До 6 ммоль/л	94 (56%)	75 (39,9%)	97 (69,8%)	6 (12,25%)
6,1-10 ммоль/л	48 (28,6%)	76 (40,4%)	25 (18%)	11 (22,45%)

11-20 ммоль/л	22 (13%)	27 (14,4%)	15 (10,8%)	18 (36,7%)
Свыше 21 ммоль/л	4 (2,4%)	10 (5,3%)	2 (1,4%)	14 (28,6%)
Me (Q1; Q3)	6 (4; 8)	7 (5; 9)	5,55 (4; 11)	
Уровень СРБ (мг/л)				
Норма до 5	21 (12,5%)	17 (9%)	43 (30,5%)	3 (6,1%)
Легкое до 6-100	102 (60,8%)	109 (58%)	89 (64%)	10 (20,4%)
Среднее 101-200	22 (13%)	30 (16%)	9 (6,5%)	9 (18,4%)
Тяжелое свыше 200	23 (13,7%)	32 (17%)	0 (0%)	27 (55,1%)
Me (Q1; Q3)	43 (13,15; 107,25)	54 (15; 157,75)	21 (6,25; 87,25)	
χ^2	15,7670	27,0570	96,3510	
p-value	0,0013	0,000006	0,0000 (9,5E-21)	
Общее число случаев	168 (100%)	188 (100%)	139 (100%)	49 (100%)

В основном ухудшение состояния отмечалось при лейкопении и нейтропении у 60-80% пациентов. Повышенный уровень лейкоцитов был замечен у 30-40%, в то время как нормальный уровень лейкоцитов был обнаружен всего у 10-20%. При летальном исходе приблизительно у 80% пациентов отмечалась лейкопения, где в основном имелся агранулоцитоз, который составил 60%, в свою очередь, лейкоцитоз был всего у 20%. Уровень мочевины имеет существенное изменение от нормы, например, за сутки до поступления в ОРИТ отмечается повышение его уровня у 44% исследуемых, на момент поступления – у 60,1%, при переводе из ОРИТ в профильное отделение – всего у 30,2%, а при летальном случае у 87,75% наблюдается повышение от нормы. СРБ за день и во время госпитализации в ОРИТ повышен в различной степени у 90%, при переводе из ОРИТ – у 70%, однако

отсутствует уровень свыше 200 мг/л; при летальном случае отмечается повышение СРБ у 94% пациентов, где 55,1% свыше – 200 мг/л. СРБ – наиболее высокочувствительный показатель повреждения тканей при воспалении, то есть он отражает септическое состояние. Также исследовался уровень прокальцитонина, однако не у всех пациентов были данные об этом в медицинских картах. Всё же уровень прокальцитонина был измерен у 21 пациента до госпитализации в ОРИТ, где он в среднем составил 4693 нг/л, у 44 пациентов при госпитализации в ОРИТ – 6728 нг/л в среднем, у 16 пациентов при переводе в профильное отделение – 1477 нг/л в среднем, и у 15 пациентов с летальным исходом – 8145 нг/л в среднем, при норме до 500 нг/л. Это еще раз подтверждает наличие воспалительного процесса у детей с ОЛЛ при госпитализации в ОРИТ.

Таблица 9 – Количественные переменные прокальцитонина

Прокальцитонин (нг/л)	M±S /Me	n	min	max
До госпитализации в ОРИТ, Me	1152	21	29	18568
В день госпитализации в ОРИТ, Me	4654	44	200	20011

Следующим существенно измененным показателем был уровень лактата, который определяется из анализа кислотного-основного состояния организма и используется для выявления лактоацидоза у людей с такими факторами риска, как сердечно-сосудистые,

печёночные или почечные заболевания. Лактацизм может возникать у пациентов как с диабетом, так и без него. Лактат повышен в условиях, при которых возникает гипоксия, а также при подозрении на септический шок.

Таблица 10 – Уровень лактата при поступлении и переводе из ОРИТ

Уровень лактата венозной крови (ммоль/л)	В день поступления в ОРИТ	При переводе в профильное отделение	При летальном исходе
Норма до 2,2	88 (46,8%)	127 (91,4%)	0 (0%)
2,3 и выше	100 (53,2%)	12 (8,6%)	49 (100%)
χ^2	6,9820	131,7550	
p-value	0,0082	0,0000 (2,5E-29)	
Общее число случаев	188	139	49 (100%)

Примечание: Уровень лактата не был измерен до поступления в ОРИТ, что вызвано его отсутствием в анализах. Он был определен в день госпитализации в ОРИТ, где был повышен у более чем половины пациентов. При переводе из ОРИТ в профильное отделение уровень лактата повышался только у 8,6% пациентов, а в случае летального исхода он был повышен у всех.

С целью профилактики ГС все пробы анализов крови в основном были венозными, ввиду того, что у многих пациентов отмечался ГС или же высокий риск ГС на фоне тромбоцитопении и гипокоагуляции, обусловленной основной патологией и ПХТ.

В вышеприведенных таблицах показаны несколько прогностических факторов, влияющих на определение

ранних предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ. Используя шкалу PEWS, мы разработали шкалу «Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ» (таблица 11) на основе ретроспективного анализа пациентов с ОЛЛ, поступивших в ОРИТ. Также мы внесли изменения на начальные три пункта PEWS. Пункт 1 - Поведение/Неврологические симптомы:

в третьем столбце удалили параметр увеличения числа судорог относительно типичной для пациента картины, в четвертом столбце пункт «вялый, спутанное сознание, пассивный» изменили на «любое спутанное сознание», «длительность и частые судороги» изменили на «судороги», также включили баллы по шкале комы Глазго. Пункт 2 – сердечно-сосудистые симптомы во втором столбце «перемежающийся эктопический ритм или нарушение ритма (не вновь возникшее)» удалили, в четвертом столбце «вновь возникший/увеличившийся эктопический ритм, нарушение сердечного ритма или блокада сердца» изменили на «нарушение ритма сердца», дополнив артериальной гипотензией и гипертензией. Пункт 3 – в столбцах удалили «подачу кислорода через маску и ее дотацию» во всех столбцах, кроме четвертого и уменьшили этот показатель с 10 л до 5 л, удалили «перемежающиеся апноэ, апноэ, требующее смены позиции или стимуляции, ингаляции». Удаление и изменение параметров обосновываем тем, что дети с ОЛЛ относятся к высокому риску внезапного ухудшения состояния; удаленные или измененные параметры относятся к нестабильному состоянию и, следовательно, пациентов необходимо лечить в условиях ОРИТ. Также были удалены критерии «беспокойство персонала и родителей», которые давали по одному баллу на предыдущие пункты из-за того, что все родители и персонал всегда беспокоятся о состоянии ребенка. Шкала была дополнена следующими характеристиками: температура тела, геморрагический, отечный, болевой и диспепсический синдромы, а также некоторые лабораторные показатели. Периферические отеки (отечный синдром) за день до госпитализации в ОРИТ отмечались у 40 (21,3%, 95% ДИ 15,7-27,8) пациентов, во время госпитализации в ОРИТ (профильное отделение + приемное отделение) определялся у 51 пациента, при переводе из ОРИТ в профильное отделение

только у 1 пациента отмечался в виде пастозности лица. По диспепсическому синдрому аппетит был сохранен только у 5 (3%, 95% ДИ 1,0-6,8) пациентов, умеренный – у 33 (19,6%, 95% ДИ 13,9-26,5), сниженный аппетит отмечался у 111 (66,1%, 95% ДИ 58,4-73,2), отсутствовал – у 19 (11,3%, 95% ДИ 6,9-17,1) пациентов. При переводе из ОРИТ в профильное отделение ОГ аппетит снижен был у 25 пациентов, а сохраненный и умеренный был более чем у 100 пациентов. Стоматита не было у 64 пациентов (38,1%, 95% ДИ 30,7-45,9). Различные степени стоматита были отмечены до госпитализации в ОРИТ у 124 пациентов: раздражение/гиперемия – у 27 (16,1%, 95% ДИ 10,9-22,5), воспаление/изъязвления – у 51 (30,4%, 95% ДИ 23,5-37,9), язвы с возможностью принимать только жидкую пищу – у 24 (14,3%, 95% ДИ 9,4-20,5), и невозможность питания per os – у 2 (1,2%, 95% ДИ 0,1-4,2). При переводе из ОРИТ в профильное отделение стоматит отсутствовал – у 94 случаев (50,5%, 95% ДИ 43,1-57,9) и был выражен только у 45 пациентов 1 и 2 степени. Степени аппетита, стоматита и другие параметры были интерпретированы с использованием Шкалы токсичности Национального института рака США, 2-й пересмотр.

Анализируя данные исследуемых пациентов с ОЛЛ, авторы статьи обнаружили параметры, которые изменяются при ухудшении состояния детей за день до госпитализации в ОРИТ, описанные выше. Те данные, которые не имели или имели единичные изменения у некоторых пациентов, не были учтены и описаны в данной работе; возможно, в будущем мы опубликуем и эти данные. В конечном итоге была разработана шкала «Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом» (таблица 11) с алгоритмом действий, включающим параметры, часто встречающиеся у пациентов и показывающие значимые изменения за день до госпитализации в ОРИТ.

Таблица 11 – Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ

Характеристика	Баллы			
	0	1	2	3
Поведение / Неврологические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> Игра/сон не нарушены Уровень тревожности, характерный для пациента 	<ul style="list-style-type: none"> Сонный, когда его не беспокоят (ориентирован, если побеспокоить, но когда один снова засыпает) 	<ul style="list-style-type: none"> Плаксивый, тяжело успокоить 	<ul style="list-style-type: none"> Любое спутанное сознание Сниженный ответ на внешние раздражители Судороги Асимметрия зрачков или вялая реакция на свет
Сердечно-сосудистые симптомы	<ul style="list-style-type: none"> ЧСС в норме Цвет кожных покровов обычный для пациента Симптом бледного пятна ≤2 с 	<ul style="list-style-type: none"> Легкая тахикардия Бледность кожных покровов Симптом бледного пятна 3 с 	<ul style="list-style-type: none"> Умеренная тахикардия Серость кожных покровов Симптом бледного пятна 4-5 с Легкая корректирующая гипертензия леч. врачом/кардиологом 	<ul style="list-style-type: none"> Тяжелая тахикардия Появление брадикардии Серость кожных покровов или мраморность Нарушение ритма сердца Симптом бледного пятна >5с Гипотензия или средняя/тяжелая гипертензия
Дыхательные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> Частота дыхательных движений (ЧДД) в норме Нет признаков дыхательной недостаточности 	<ul style="list-style-type: none"> Легкое тахипноэ Небольшое усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа) Легкая десатурация (SpO₂<95%)* 	<ul style="list-style-type: none"> Умеренное тахипноэ Умеренное усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест, раздувание крыльев носа, использование вспомогательной мускулатуры, шумное дыхание) Умеренная десатурация (SpO₂<90%)* 	<ul style="list-style-type: none"> Тяжелое тахипноэ Брадипноэ Выраженное усиление работы дыхательной мускулатуры (движения головой, парадоксальное дыхание) Дотация кислорода >5 л через маску или не реагирует Ингаляции каждые 30 мин – 1 ч Тяжелая десатурация (SpO₂<85%)* Рефрактерное апноэ

t° тела	•норма	• 37,0-37,4°С	•37,5-37,9°С	•38,0°С выше
Геморрагический синдром	•Нет ГС или минорная кровоточивость. •Множественные петехии <100; и/или <5 крупных синяков (<3 см в диаметре)	•Легкий ГС. •Множественные петехии >100; и/или > 5 крупных синяков (>3 см в диаметре (кожный, десневой)	Умеренный ГС, наличие кровоточивости слизистых (кожный, носовой)	•Выраженный ГС, кровоточивость слизистых оболочек или подозрение на внутреннее кровоточение органа (ЖКТ, ОНМК по ГТ и т.д.)
Отечный синдром	нет	•Локальная пастозность	•Периферические отеки конечностей	•Выраженная отечность (анасарка)
Боль	0 - Боли нет	1-3 Легкая боль	4-6 Средняя боль	7-10 Сильная боль
Диспепсический синдром	•Аппетит сохранен •Стоматит 0-1 степени (нет или гиперемия)	•Аппетит умеренный •Стоматит 2 степени (Гиперемия/воспаления, изъязвления, возможность принимать твердую пищу)	•Аппетит сниженный •Стоматит 3 степени (Язвы, возможность принимать только жидкую пищу)	•Аппетит отсутствует •Стоматит 4 степени (Питание per os не представляется возможным)
Анализы	•Норма, Лейкоцитоз до 50 /ожидаемая лейкопения •СРБ до 50 •Креатинин до 100 •Мочевина до 6	•Лейкоцитоз 51-99x10 ⁹ / •СРБ 51-100 •Креатинин 101- 200 •Мочевина 7-10	•Гиперлейкоцитоз 100-150x10 ⁹ / •СРБ 101-200 •Креатинин 201-400 •Мочевина 11-20	•Гиперлейкоцитоз свыше 151x10 ⁹ / •СРБ свыше 201 •Креатинин свыше 401 •Мочевина свыше 21

Примечание *- в случае, если начальный уровень сатурации принимается за 99-100%.

Алгоритм действия медицинского персонала. Алгоритм действия медицинского персонала определяется согласно полученной сумме всех характеристик.

0-2: отсутствие изменений в статусе общего состояния ребенка. Продолжить текущий план ухода и лечения в прежнем объеме.

3-4: состояние ухудшается, но пациентам не нужна немедленная помощь в условиях ОРИТ. План оказания медицинской помощи может измениться, продолжить тщательный мониторинг состояния профильным медперсоналом.

5-6: состояние ребенка в динамике ухудшается, требуются изменения в плане оказания медицинской помощи, необходимы консультации узких специалистов.

7+: существуют серьезные и опасные последствия для здоровья, требуется быстрое вмешательство медицинского персонала, перевод в ОРИТ.

Обсуждение: В текущем ретроспективном исследовании мы описываем ранние признаки ухудшения состояния пациентов с ОЛЛ, находившихся в ОРИТ в связи с развитием жизнеугрожающего состояния, которые включены в разработанную шкалу и являются наиболее прогностическими, жизненно важными признаками до госпитализации в ОРИТ пациентов с ОЛЛ во время и до ПХТ. Значительные изменения исследуемых параметров за день и в день госпитализации в ОРИТ имеют важное значение для информирования пациентов, родителей и медперсонала, включая более частый мониторинг этих жизненно важных показателей при первом обнаружении изменений по сравнению с исходным уровнем с последующим своевременным вмешательством. Обзоры литературы показали, что ранее было проведено минимальное количество исследований прогностической ценности зарегистрированных показателей жизнедеятельности у детей с ОЛЛ. В ранних исследованиях было обнаружено, что респираторные симптомы являются прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ [16]. Представленные в этом исследо-

вании результаты предполагают, что используемые и дополненные параметры в шкалу являются жизненно важными признаками выявления ухудшения состояния у детей с ОЛЛ. Следовательно, необходимо контролировать эти признаки во время лечения. Подобные исследования обнаружили, что прогностическими маркерами ОЛЛ у детей являются возраст и начальное количество лейкоцитов [17]. В исследовании van den Bosch G.E. и соавт. показано, что гипоксия и гемодинамическая нестабильность являются частым показателем для госпитализации в ОИТ [18]. Результаты исследования, проведенных в Канаде, показали, что больным раком иногда может потребоваться госпитализация в ОИТ из-за кровотечения или инфекции, как правило, во время или после прохождения ПХТ [19]. Септицемия или тяжелый сепсис, серьезная инфекция кровотока также являются частым состоянием, требующим ухода в ОИТ, даже тогда, когда механическая вентиляция легких не требуется [20]. В исследовании A. Vijenthira и соавт. указано, что прогностическими факторами у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями являются инфекции, фебрильная нейтропения, болевой синдром, повышенный уровень креатинина и т.д. [21]. Врачам важно учитывать все соответствующие факторы при определении плана лечения пациентов с ОЛЛ. Исследования показывают, что раннее выявление предвестников критических состояний и управление ими важны для снижения риска госпитализации в ОРИТ.

Заключение: В целом результаты ретроспективного исследования и литературного поиска показывают, что существует необходимость в дополнительных исследованиях. На основании ретроспективного анализа данных можно сказать, что представленные данные являются предвестниками критических состояний у детей с ОЛЛ. Неврологические, дыхательные, сердечные, почечные и др. показатели имеют важное значение для ведения и лечения пациентов.

Список использованных источников

1. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol.373(16). – P.1541–1552. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>.

2. Inaba H., Pui C.H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Cancer Metastasis Rev.* – 2019. – Vol.38(4). – P.595–610. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09834-0>.

3. Ferrara F., Schiffer C.A. Acute myeloid leukaemia in adults // *The Lancet.* – 2013. – Vol.381(9865). – P.484–495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61727-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61727-9).

4. Piastra M., Fognani G., Franceschi A. ICARO Italian Network For Intensive Care In Pediatric Oncology. Pediatric intensive care unit admission criteria for haemato-oncological patients: A basis for clinical guidelines implementation // *Pediatr Rep.* – 2011. – Vol.3(2). – Art.no.e13. <https://doi.org/10.4081/pr.2011.e13>.

5. Lund B., Åsberg A., Heyman M., Kanerva J., Harila-Saari A., Hasle H., Söderhäll S., Jönsson Ö.G., Lydersen S., Schmiegelow K. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia // *Pediatr Blood Cancer.* – 2011. – Vol.56(4). – P.551–559. <https://doi.org/10.1002/pbc.22719>.

6. Pound C.M., Johnston D.L., Armstrong R., Gaboury I., Menon K. The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock // *Pediatr Blood Cancer.* – 2008. – Vol.51(5). – P.584–588. <https://doi.org/10.1002/pbc.21670>.

7. Coiffier B., Altman A., Pui C.H., Younes A., Cairo M.S. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol.26(16). – P.2767–2778. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0177>.

8. van Veen A., Karstens A., van der Hoek A.C., Tibboel D., Hählen K., van der Voort E. The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol.22(3). – P.237–241. <https://doi.org/10.1007/BF01712243>.

9. Rabe C., Mey U., Paashauss M., Musch A., Tasci S., Glasmacher A., Schmidt-Wolf I.G., Sauerbruch T., Dumoulin F.L. Outcome of patients with acute myeloid leukemia and pulmonary infiltrates requiring invasive mechanical ventilation—a retrospective analysis. // *J Crit Care.* – 2004. – Vol.19(1). – P.29–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2004.02.006>.

10. Azoulay E., Mokart D., Pène F., Lambert J., Kouatchet A., Mayaux J., Vincent F., Nyunga M., Bruneel F., Laisne L.M., Rabbat A., Lebert C., Perez P., Chaize M., Renault A., Meert A.P., Benoit D., Hamidfar R., Jourdain M., Darmon M., Schlemmer B., Chevret S., Lemiale V. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol.31(22). – P.2810–2818. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2365>.

11. Lengliné E., Raffoux E., Lemiale V., Darmon M., Canet E., Boissel N., Schlemmer B., Dombret H., Azoulay E. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure // *Leuk Lymphoma.* – 2012. – Vol.53(7). – P.1352–1359. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.649752>.

12. Verplanck T., Van Looy S., Benoit D., Vansteelandt S., Depuydt P., De Turck F., Decruyenaere J. Support vector machine versus logistic regression modeling for prediction of hospital mortality in critically ill patients with haematological malignancies // *BMC Med Inform Decis Mak.*

– 2008. – Art.no.8:56. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-8-56>.

13. Robison J., Slamon N.B. A More Rapid, Rapid Response // *Pediatr Crit Care Med.* – 2016. – Vol.17(9). – P.871–875. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000855>.

14. Куракбаев Е.Б., Турдалиева Б.С., Манжуова Л.Н., Омарова К.О., Абдилова Г.К., Кусаинов А.З., Сапарбаев С.С., Щукин В.В. Международный опыт применения системы педиатрических признаков раннего предупреждения критических состояний у онкологических детей: обзор литературы // *Онкология и Радиология Казахстана.* – 2023. – №2(68). – С. 69–75 [Kurakbaev E.B., Turdalieva B.S., Manzhuova L.N., Omarova K.O., Abdilova G.K., Kusainov A.Z., Saparbaev S.S., Shhukin V.V. Mezhdunarodnyy opyt primeneniya sistemy pедиатрических признаков раннего предупреждения критических состояний у онкологических детей: обзор литературы // *Онкология и Радиология Казахстана.* – 2023. – №2(68). – С. 69–75 (in Russ.).] <https://www.doi.org/10.52532/2521-6414-2023-2-68-69-75>.

15. Копытова Е.В., Спичак И.И., Азульник А., Пристанкова Е.А., Киргизов К.И., Жуковская Е.В., Лазарев В.В. Стандартизация подходов к раннему выявлению рисков у пациентов для эскалации терапии в детской гематологии-онкологии: сообщение рабочей группы по внедрению шкалы «РОСРИСК». Результаты анкетирования клиник России и модель организации помощи. // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* – 2018. – Т.5№1. – С. 17–33 [Копытова Е.В., Спичак И.И., Азульник А., Пристанкова Е.А., Киргизов К.И., Жуковская Е.В., Лазарев В.В. Standartizatsiya podkhodov k rannemu vyyavleniyu riskov u pacientov dlya e'skalatsii terapii v detskoj gematologii-onkologii: soobshhenie rabochej gruppy po vnedreniyu shkaly «ROSRISK». Rezul'taty anketirovaniya klinik Rossii i model' organizatsii pomoshhi. // *Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii.* – 2018. – Т.5№1. – С. 17–33.] <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-1-17-33>

16. Chaoui D., Legrand O., Roche N., Cornet M., Lefebvre A., Peffault de Latour R., Sanhes L., Huchon G., Marie J.P., Rabbat A. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia // *Leukemia.* – 2004. – Vol.18(4). – P.670–675. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403270>.

17. Ahmad I., Ghafoor T., Ullah A., Naz S., Tahir M., Ahmed S., Arshad A., Ali A., Khattack T.A., Batool F. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Prognostic Factors: 10 Years' Experience From a Low- and Middle-Income Country // *JCO Glob Oncol. Wolters Kluwer Health* – 2023. – Vol.9. – Art. no. 2200288. <https://doi.org/10.1200/GO.22.00288>.

18. van den Bosch G.E., Merkus P.J., Buysse C.M., Boehmer A.L., Vaessen-Verberne A.A., van Veen L.N., Hop W.C., de Hoog M. Risk factors for pediatric intensive care admission in children with acute asthma // *Respir Care.* – 2012. – Vol.57(9). – P.1391–1397. <https://doi.org/10.4187/respcare.01325>.

19. ICU Medical Conditions - The Ottawa Hospital. URL: <https://www.ottawahospital.on.ca/en/clinical-services/my-icu-the-intensive-care-unit/icu-patients/icu-medical-conditions>.

20. Critical Care Statistics | SCCM. URL: <https://www.sccm.org/Communications/Critical-Care-Statistics>.

21. Vijenthira A., Chiu N., Jacobson D., Freedman Z., Cheung M.C., Goddard S., Fowler R., Buckstein R. Predictors of intensive care unit admission in patients with hematologic malignancy // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – Art. no.21145. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78114-7>.

АНДАТПА

РЕАНИМАЦИЯ БӨЛІМІНЕ ЖАТҚЫЗЫЛҒАН БАЛАЛАРДАҒЫ ЖЕДЕЛ ЛИМФОБЛАСТИКАЛЫҚ ЛЕЙКОЗ: РЕТРОСПЕКТИВТІ ТАЛДАУ

Е.Б. Куракбаев^{1,2}, Б.С. Турдалиева¹, Л.Н. Манжуова², В.В. Щукин³, А.Ш. Аймаханова⁴, К.Б. Айтбаев^{2,4}

¹«Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Дмитрий Рогачев атындағы балалар гематологиясы, онкология және иммунология Ұлттық медициналық зерттеу орталығы» ФБММ. Мәскеу, Ресей Федерациясы;

⁴«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Балалардағы қатерлі ісіктердің кең таралған түрлерінің бірі жедел лимфобластикалық лейкоз (ЖЛЛ). Екі негізгі түрі В және Т лимфоциттері. Гематологиялық қатерлі ісік диагнозы қойылған көптеген науқастар емдеудің белгілі бір кезеңінде қарқынды емдеу бөлімшесіне (КЕБ) жатқызуды қажет етеді.

Зерттеудің мақсаты – ЖЛЛ науқастанған балалардағы жағдайдың нашарлауын болжамдайтын индикаторларды анықтау үшін маңызды клиникалық және зертханалық көрсеткіштерді анықтау "ЖЛЛ ауыратын балалардағы ауыр жағдайдың ізашарларын ерте анықтау" шкаласын әзірлеу болды.

Әдіс тәсілдері: АЛЛ диагнозы қойылған және Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығының (Алматы, Қазақстан) гематологиялық онкологиялық науқастарға арналған реанимация бөлімшесіне жатқызылған барлық науқастардың (0-18 жас) стацио-

нарлық медициналық құжаттарына ретроспективті зерттеу жүргізілді. Зерттеу кезеңі 2020 жылдан 2022 жылға дейін үш жылды құрайды.

Нәтижелері: ЖЛЛ диагнозымен балалардың клиникалық-зертханалық көрсеткіштер РҚЕБ-ке жатқызылғанға дейін бір тәулік бұрын талданды, өйткені бұл пациенттер дейін клиникалық мәртебесінің нашарлауын көрсетті. Бұл уақыт терезесі бізге түсінуге мүмкіндік беру үшін таңдалды ЖЛЛ бар балалардың ерте нашарлауының хабаршылары қандай болғанын РҚЕБ-ке жатқызылғанға дейін. Зерттеу деректері РҚЕБ-ке жатқызылғанға дейін, РҚЕБ-ке түсу кезінде жиналды және аурудың нәтижесіне байланысты РҚЕБ-тен ауыстыру кезіндегі деректер бар, зерттеу барысында РҚЕБ-ке барлығы 188 науқас түскен. Жағдайдың нашарлауы науқастарда лейкопения, нейтропения кезінде байқалды? Ол шамамен 60-80% құрады, сондай-ақ лейкоциттер деңгейінің жоғарылауы 30-40%-да байқалды, лейкоциттердің қалыпты деңгейі тек 10-20%-да болды. СРБ және прокальцитонин деңгейі жоғарылаған, бұл қабыну процесінің болуын көрсетеді.

Қорытынды: Деректерді ретроспективті талдау негізінде ұсынылған мәліметтер ЖЛЛ бар балалардағы ауыр жағдайлардың хабаршысы деп айтуға болады. Неврологиялық, тыныс алу, жүрек, бүйрек және т.б. параметрлері пациенттерді бақылау және емдеу үшін өте маңызды.

Түйінді сөздер: клиникалық нашарлау, ерте белгілер, реанимация және қарқынды емдей бөлімі, жедел лимфобластический лейкоз, балалар.

ABSTRACT

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN HOSPITALIZED IN THE INTENSIVE CARE UNIT: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Ye.B. Kurakbayev^{1,2}, B.S. Turdaliyeva¹, L.N. Manzhuova², V.V. Schukin³, A.S. Aimakhanova⁴, K.B. Aitbayev^{2,4}

¹«Kazakhstan Medical University "Kazakhstan School of Public Health" LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

³«Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» FSBI, Moscow, Russian Federation;

⁴«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NcJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: The most common pediatric malignancy is acute lymphoblastic leukemia (ALL), with a prevalence of 4.2 per 100,000 children. Some patients diagnosed with ALL will require hospitalization in intensive care units (ICU) at some point in their treatment.

The study aimed to identify significant clinical and laboratory parameters in prognosis to identify indicators of clinical deterioration in children with ALL and develop a scale for early detection of precursors of critical illness in children with ALL.

Methods: This retrospective study included inpatient medical records of all patients (0-18 years old) diagnosed with ALL and hospitalized in the intensive care unit (ICU) for oncohematological patients at the Scientific Center for Pediatrics and Pediatric Surgery (Almaty, Kazakhstan). The study period was three years – 2020 to 2022.

Results: The clinical and laboratory parameters of children with ALL were analyzed a day before admission to the ICU since those patients demonstrated worsening clinical status. This window of time was chosen to allow us to understand what were the precursors of early deterioration in children with ALL before hospitalization in the ICU. Study data were collected before hospitalization in the ICU during admission to the ICU, and there is data at transfer from the ICU depending on the outcome of the disease. During the study period, 188 patients with ALL were admitted to the ICU. Leukopenia and neutropenia were present in 60-80% of the patients, and elevated leukocyte count was observed in 30-40%, while normal leukocyte count was only 10%-20%. CRP and procalcitonin levels were elevated, showing the presence of inflammation.

Conclusions: Based on the retrospective analysis of the data, it can be said that the presented data are harbingers of critical conditions in children with ALL. Neurological, respiratory, cardiac, renal, and other parameters are important for patient treatment and management.

Keywords: clinical deterioration, early signs, intensive care unit, acute lymphoblastic leukemia, children.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования – Куракбаев Е.Б., Турдалиева Б.С., Манжуова Л.Н., Шукин В.В., Аймаханова А.Ш., Айтбаев К.Б.; создание научной статьи – Куракбаев Е.Б.

Сведения об авторах:

Куракбаев Е.Б. (корреспондирующий автор) – докторант PhD «Медицина». КМУ «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан, «НЦПДХ», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77071772747, e-mail: edil_747@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-1481-9618;

Турдалиева Б.С. – д.м.н., профессор, заместитель директора по организационно-методической и противоэпидемической работе «КНЦДИЗ», профессор кафедры ТОО КМУ «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77471264725, e-mail: bot.turd@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4111-6440;

Манжуова Л.Н. – к.м.н., заместитель председателя Правления АО «НЦПДХ», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77012129742, e-mail: ljazat.manzhuova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8775-3985;

Шукин В.В. – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва», Москва, Россия, тел: +79031241211, e-mail: schukinv@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7945-2565.

Аймаханова А.Ш. – к.ф.-м.н., Заведующая кафедрой биостатистики и основ научного исследования КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77783777071, e-mail: aimahanova.a@kaznmu.kz, ORCID: 0000-0001-9724-8720;

Айтбаев К.Б. – интерн 7 курса КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77076793387, e-mail: aitbaevkama123@mail.ru, ORCID: 0009-0008-6720-6149.

Адрес для корреспонденции: Куракбаев Е.Б., Алатауский р-н, мкр. Дарабоз, дом 47, кв. 6., Алматы, 050000, Республика Казахстан.

КОНТАКТІЛІ СӘУЛЕЛІК ТЕРАПИЯДА ҚОЛДАНЫЛАТЫН СӘУЛЕЛЕНУ КӨЗДЕРІНЕ КАЛИБРОВКА ЖАСАУ БОЙЫНША ПРАКТИКАЛЫҚ НҰСҚАУЛЫҚ

А.Т. ТУЛЕГЕНОВА^{1,2}, Д.А. МУСАХАНОВ^{1,3}, Н.М. ТУЛБАЕВА¹, М.С. ӨМІРЗАҚ¹,
О.Қ. СЕЙТОВ¹, К.Д. ДАТБАЕВ¹, Е.И. ИШКИНИН⁴

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;

⁴Алматы онкологиялық орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Жұмыста брахитерапиядағы иондаушы сәулелену көзін калибрлеу әдісінің екі кемшілігі көрсетілген. Бірінші әдіс-дұрыс пішінді камераның көмегімен радиациялық белсенділікті өлшеу, екінші әдіс-иондау камерасының көмегімен ауа кермикасын өлшеу. Сонымен қатар, радиохромдық шкаланы қолдану және онымен өлшеу әдісі көрсетілген. Брахитерапияда иондаушы сәулелену көзін калибрлеудің жоғарыда аталған әдістерін жүргізудің өзектілігі емдеудің жоғары дәлдігі мен сенімділігін қамтамасыз ету қажеттілігімен түсіндіріледі. Калибрлеудің барлық әдістерін қолдану брахитерапияның сапасы мен қауіпсіздігін бақылауда көп деңгейлі тәсілді ұсынады. Иондау камерасын, ауа кермасының қуатын және радиохромды пленканы өлшеуді бөлісу дозиметрияның жоғары дәлдігін қамтамасыз етеді және пациенттерді сәтті емдеу және жанама әсерлерді азайту үшін маңызды.

Зерттеудің мақсаты – бірінші ретті калибрлеу әдістерін және оларды медициналық мекемелерде қолдану мүмкіндіктерін талдау.

Әдістері: Өндірушіден алынған сәулелену көзі туралы ақпарат мақалада ұсынылған әдіспен өлшеу арқылы салыстырылды. Сәулелену фантомдағы дозаның бастапқы таралуын бағалау үшін радиохромды пленкамен жүргізілді. Бұл ғылыми зерттеу Ресей ұлттық денсаулық сақтау институтының «Жанаспалы сәулелік терапия кезінде дозиметриялық өлшеулерді метрологиялық қамтамасыз ету» BR12967832 ғылыми бағдарламасын жүзеге асыру шеңберінде жүзеге асырылды.

Нәтижелері: 95% сенімділік аралығындағы өлшеу дәлдігі шамамен 1,2% екендігі анықталды. Радиация көзінің белсенділігі және оны қоршаған өрістің таралуы халықаралық Атом энергиясы агенттігі ұсынған әдістермен өлшенді.

Қорытынды: Біздің жағдайда осы екі әдіспен өлшенген мәліметтер арасындағы айырмашылық 1,2%-ды құрайды. Үшінші әдісте радиохромды қабықтың көмегімен сәулелену көзінің таралуы емдеу жоспарына сәйкес келетіні анықталды. Пайдаланушы өзінің медициналық мекемесінің техникалық жабдықталуын ескере отырып, сәулелену көздерін калибрлеудің жоғарыда аталған әдістерінің кез келгенін таңдауға құқылы.

Түйінді сөздер: Сапаны бақылау, ұңғыма камерасы, фантом, сәулелену көзі, радиохромды қабық.

Кіріспе: Контактілі сәулелік терапия – герметикалық капсуламен қоршалған радиоактивті көз, қысқа қашықтықта ұлпаішілік, қуысшілік немесе беттік сәулелену үшін қолданылатын сәулелік емдеу әдісі. Бұл әдіспен радиацияның жоғары дозаларын жергілікті, мақсатты көлемге, қоршаған сау тіндерде дозаның тез төмендеуімен жеткізуге болады.

Мұндай сәулелік емдеуді жүргізу үшін әртүрлі өндірушілердің жанаспалы сәулелік терапия аппараттары қолданылады. Осындай құрылғылардың бірі Астана қаласы әкімдігінің «Көпсалалы медициналық орталық» кәсіпорнында «VARIAN» компаниясының «GammaMedPlus» брахитерапиялық қондырғысын пайдаланады. Радиоактивті көз ретінде 74,2 күндік жартылай шығарылу кезеңі бар Ir-192 қолданылды. Сонымен қатар, Қазақстанның басқа қалаларында радиоактивті көз ретінде Co-60 изотопы бар «Мультидереккөз» құрылғылары қолданылады.

Көздерді дәл калибровкалау дозиметриялық маңызды процедуралардың бірі болып табылады. Радиоактивті көз медициналық мекемеге төлқұжатпен келеді, онда оның өндірілген кездегі белсенділігі көрсетіледі [1-3].

Сіз құрылғыны қуаттау кезінде тек төлқұжат деректеріне ғана сенім арта алмайсыз. Әрбір медициналық мекемеде кіріс көзінің белсенділік мәнін тексеру мүмкіндігі болуы керек және тек паспортқа сәйкес көрсетілген және мекемеде өлшенген мән арасындағы қатені анықтау арқылы науқастарға жоспарлау жасап, емдеуді бастауға болады [4-5].

Құрылғыны қуаттау кезінде сіз жай ғана төлқұжат деректеріне сүйене алмайсыз. Әрбір медициналық мекеме кіріс көзінің белсенділік мәнін тексере алуы керек және төлқұжатта көрсетілген мән мен мекемеде өлшенген мән арасындағы қатені анықтау арқылы ғана пациенттерді емдеуді жоспарлауға және емдеуді бастауға болады.

Әдебиеттерге сәйкес, КСТ-де қолданылатын көзді калибрлеу келесі жолдармен жүзеге асырылуы мүмкін: пішінді камераның көмегімен көздің белсенділігін өлшеу және терінің эквивалентті фантомының көмегімен ауа кермасының қуатын өлшеу.

Бұл мақаланың мақсаты бірінші ретті калибрлеу әдістерін және олардың медициналық мекемелерде қолданылуын талдау болып табылады.

Материалдар мен әдістер. Кез-келген радионуклид көзінің негізгі параметрі – бұл Кюри (Ки) бірлікте-

рімен сипатталатын белсенділік. Бос нүктедегі ауа кермасының қуаты белсенділік туындысына және сәйкес гамма тұрақтысына пропорционал:

$$K_{\text{исх}} = Y \times A \quad (1)$$

мұндағы, K_{ref} – ауа кермасының қуаты [сГрхм²/сағ], Y – гамма тұрақтысы [сГрхм²/Киxсағ], A – белсенділік [Ки].

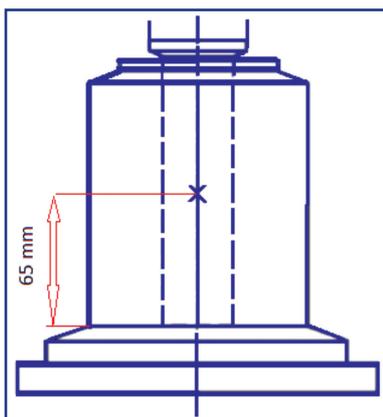
Радиация көздерінің белсенділігін өлшеу. Біздің жағдайда көздің белсенділігін өлшеу үшін: «sourcecheck 4л» құдық тәрізді дозиметриялық камера. - SN 122350», «Unidos E» фирмасының PTW fraiburg электрометрі, ұзындығы 100 см стандартты катетер, оның бір ұшы көздің ең төменгі бөлігіне түсіріледі. камера, ал екінші ұшы қосқыш арқылы жылдам босатылатын құрылғыға (1-Сурет).



1 – ұңғыма тәріздес камера; 2 – адаптер; 3 – стандартты катетер; 4 – quick-коннектор
Сурет 1 – GammamedPlus HDR (Ir-192) брахитерапиялық құрылғысы мен ұңғыма тәріздес иондаушы камера «Sourcecheck 4л. - SN 122350»

Ұңғыма камерасының техникалық құжаттамасына сәйкес, анықтамалық нүктенің мәні, яғни камерада өлшенетін шаманың максималды мәні камераның түбінен 65 мм қашықтықта орналасқан. (2-сурет). Осыған байланысты құрылғыны басқарудың компьютерлік жүйесінің интерактивті режимінде әр позицияда 10 секунд кідіріспен және 5 мм позициялар арасындағы қадаммен 10 позиция бойынша сынақ жоспары құрылады. Алғашқы 5 позиция камераның тірек нүктесінен жоғары, ал келесі 5 позиция осы нүкте-

ден төмен болуы керек. Сынақ жоспары орындалады, электрометрдегі мәндер ампермен бекітіледі және максималды ток мәні бар нүкте анықталады. Камера адаптеріндегі көздің орналасуын дәлірек анықтау үшін әрқайсысы 40 секунд кідірісі және 2 мм қадамы бар бес позицияны максималды нүктеден екі позицияға өңдеу үшін сынақ жоспарын жасау керек. Өлшеу кезінде мәнді дәл анықтау үшін әр қадамда максималды мәнді бекіту керек, ал максималды мән осы қадамдар арасында алынады [6].



Сурет 2 –Құдық тәріздес камерасындағы референсті нүктесінің орналасуы

Өлшенген радиация көзінің белсенділігі келесі формула бойынша анықталады:

$$A = I \times N_k \times Y^{-1} \quad (2)$$

мұндағы, A – өлшенген белсенділік (Ки); I – өлшенетін токтың ең үлкен мәні келесі шарттарды ескергенде: температура мен қысымның стандартты жағдайлардан

ауытқу коэффициенті, өлшеу кезінде поляризация мен рекомбинация әсерінің коэффициенті (A); N_k – ауа кермасы шамасымен анықталатын құдық тәріздес камерасының калибрлеу коэффициенті (Грхм²/Ахсағ); Y – гамма тұрақтысы (сГрх м²/Киx сағ).

Сондай-ақ келесі формула бойынша ыдырауды ескере отырып, өлшеулер кезіндегі белсенділіктің паспорттық мәнін анықтау қажет:

$$A_n = A_0 \times e^{-0,00938 \times t} \quad (3)$$

мұндағы, A_n – ыдырауды ескере отырып өлшеулер кезіндегі радиациялық көздің белсенділік паспорттық мәні (Ки); A_0 – радиация көзін дайындау кезіндегі белсенділіктің мәні (Ки); t – көзді өндіру мен өлшеу сәтіндегі уақыт арасындағы уақыт кезеңі (күн).

Ыдырауды ескере отырып, өлшеулер кезінде өлшенген белсенділік пен сертификаттағы белсенділік мәні арасындағы қатені анықтаймыз:

$$\Delta = (A - A_n) \times 100\% / A_n \quad (4)$$

Техникалық құжаттамаға сәйкес қателік 2% аспауы керек [7].

Ауа кермасының қуатын өлшеу. Ауа кермасының қуатын өлшеу үшін «Sourcecheck 4т.- SN 122350» дозиметриялық құдық тәріздес камерасы, PTW Freiburg компанияның «Unidos E» электрметрі мен тіндік эквивалентті фантомы қолданылды.

Тіндік эквивалентті фантом – диаметрі 200 мм және биіктігі 104 мм диаметрі 110 мм үш саңылауы бар PMMA материалынан жасалған цилиндр. Бұл саңылауларға әртүрлі өлшеу камералары мен катетерлерге арналған адаптерлерді салуға болады. Ұзындығы 100 см стандартты катетердің бір ұшы адаптердің ортаңғы бөлігіне толығымен түсіріледі және оның ұшына аппликатор қосылады. Басқа бүйірлік тесіктер бірдей материалдан жасалған тұтас цилиндрлермен жабылған (3-сурет).



3 – Сурет. Тіндік эквивалент фантомы

Өлшемдер үшін бастапқы позицияны анықтау процедурасы, белсенділікті өлшеу процедурасына ұқсас, яғни тіндік фантомының техникалық құжаттамасынан, камераға түсірілген адаптердегі саңылаудың тереңдігін табамыз, ол фантомның бетінен 60 мм қашықтықта орналасқан. Осы тармаққа қатысты 5 позицияға емдеу сынақ жоспары жасалынады, 2 позиция осы нүктеден төмен, басқалары жоғарыда, позицияда кідіріс 40 секунд, қадам 2 мм құрайды. Әрі қарай, өлшеу ұзақтығына өлшенген максималды электр зарядын аламыз және токтың максималды мәнін аламыз.

Фантомдағы өлшемдерден алынған стандартты ауа керма қуаты келесі формула бойынша табылады [8-13]:

$$K_{ref} = (I \times N_k \times P_r \times F_{wp} \times F_{sc} \times F_{geo} \times P_w \times d) / t \quad (5)$$

мұндағы, K_{ref} – ауа керма қуаты (сГрхм²/сағ); I – өлшеу кезінде поляризация мен рекомбинация әсерінен максималды токтың мәні (температура мен қысымның стандартты жағдайлардан ауытқуын ескергенде) (А); N_k – ауа кермасы шамасында анықталатын иондау камерасының калибрлеу коэффициенті (Грхм²/Ахсағ); P_r – фантомдық материалды ионизациялық камераның қуысымен ауыстыруын ескеретін түзету коэффициенті; F_{wp} – фантомдық материал мен судың электронды тығыздығының айырмашылығын ескеретін түзету коэффициенті; F_{sc} – өлшеу жүргізілген фантомдағы, толық шашыраңқы фантом үшін,

шашыраңқы сәулелену мөлшерінің айырмашылығын ескеретін түзету коэффициенті; F_{geo} – судағы шашырау мен жұтылуын ескеретін түзету коэффициенті; P_w – калибровка кезінде камераның қабырғасы мен қақпағында сәулелену шашырауы мен жұтылуының түзету коэффициенті; d – ионизациялық камера центрінен катетер осіне дейінгі қашықтық (м); t – өлшеу кезіндегі радиация көзінің сәулелену уақыты (сағ).

(1) формуланы қолданып, белсенділікті анықтаймыз. Өлшенген белсенділік пен ыдырауды ескере отырып, өлшеулер кезіндегі сертификатталған белсенділік мәні арасындағы қателік те 2%-дан аспауы керек. Егер бұл қателік 2%-дан асса, бірақ 10%-дан аз болса, құрылғының бағдарламалық құралын пайдалану арқылы қателік мәнін түзетуге болады. Егер қателік 10%-дан асса, бастапқы өндірушіге хабарласу керек.

Радиоохромды қабыршақ дозиметриясы. Радиоохромды қабыршақ өлшемдері құдық тәріздес камерасының өлшемдеріне сәулелену көзінің геометриясының әсерін, сандық түрде зерттеу үшін, бастапқы фантомдағы дозаның таралуын алу үшін қолданады. Эксперименттік әдістер брахитерапиялық радиация көзінің беттік дозалық сипаттамаларын зерттеу үшін, радиация көзінен 1 см және 2 см тереңдікте 2 Гр дозасы бар қабыршақты сәулелендіру арқылы жасалады. Пленка арқылы өлшеу кезінде, аппликатор бойында радиоактивті көз жоспарланған позиция бойынша қозғалады. Экспозиция үшін

екі 10x10 см шаршы өлшемдегі қабыршақ пайдаланылды және кейін 300 нүкте/дюймде Epson Expression 10000 XL планшетті сканері арқылы сканерленді. Сканерлеудің пиксельдік мәндерін таза үш түрлі түстерге түрлендіру арқылы талдау жасалады, алдында әрбір суреттегі шуды азайту үшін медианалық сүзгі қолданылды.

Нәтижелері: Брахитерапия үшін радиоактивті көздерді калибровкалауда, қашықтықтан сәулелік терапия аппараттарынан, радиация көздерін калибровкалау кезіндегі кездесетін мәселелерден ерекшеленетін бірқатар мәселелері бар. Жалпы, брахитерапияда қолданылатын көздерді калибровкалау, радиоактивті көздерден 1-5 см қашықтықта доза градиентін ескере отырып, емдеуде қолданылатын геометриялық жағдайларда жүргізілуі керек. Демек, өлшенетін изотоп үшін калибровкаланған құдық тәріздес камераны пайдаланып, бастапқы белсенділікті өлшеуге болады және гамма тұрақты коэффициенті арқылы ауа керма қуатын әрі қарай анықтауға болады. Немесе пациентті емдеудің геометриялық шарттарын жуықтайтын тіндік эквивалентті фантомда ауа керма қуатын өлшеуге болады. Бұл әдістердің екеуі де бірдей. Бірінші әдістің артықшылығы оны орындаудың қарапайымдылығы және есептеу алгоритмі үшін қолданылатын калибровкалау коэффициенттерінің ең аз саны болып табылады. Екіншісінің артықшылығы - өлшеу әдісі пациенттердің сәулеленуі кезіндегі болатын нақты жағдайларға жақындайды.

Талқылау: Брахитерапияда радиоактивті көздерді калибровкалаудың өзіндік қиындықтары бар. Бұл зерттелген жұмыста радиоактивті көздің сипаттамаларын өлшеудің бірнеше әдістері көрсетілген. Бірінші әдісте, арнайы камерамен тікелей өлшеу арқылы изотоптың белсенділігін анықтайды. Екінші әдісте ауа кермасын өлшеу әдісі көрсетілген. Үшінші әдіс ол радиохромды қабыршақты қолданып, радиоактивтілік өрісін, дозаның таралуын өлшеу жолы жазылған. Мұнда сонымен қатар бірінші әдістің тиімдірек екені көрсетілген, себебі бірінші әдістен қателік жіберу мүмкіндігінің ықтималдылығы төмен екендігі анықталады және өлшеу әдісінің қарапайымдылығы, бұл әдісті тиімді етеді.

Қорытынды: Біздің жағдайда осы екі әдіспен өлшенген деректер арасындағы айырмашылық 1,2%-ды құрайды. Үшінші әдісте радиохромды қабыршақты қолдану арқылы, радиация көзінің таралуының емдік жоспармен сәйкес келуі анықталды. Пайдаланушы өз емдеу мекемесінің техникалық жабдықталуын ескере отырып, сәулелену көздерді калибровкалаудың жоғарыда аталған әдістерінің кез келгенін таңдауға құқылы.

Әдебиеттер тізімі:

1. Гарибальди С, Эссерс М, Хеймен Б, Бертолет Дж, Куцувели Е, Шварц М, Берт С, Бодале М, Касарес-Магаз О, Герскевич Е, Коньярова

И, Корреман С, Лиссабона А, Лопес Медина А, Маас А, Моекли Р, Мур М, Петрович Б, Пиотровски Т, Поли Е, Презадо Ю, Рейнарт Н, Редален К.Р., Стилиану Маркиду Э, Вереллен Д, Хорнет Н., Кларк Ч.Х. 3-я основная учебная программа ESTRO-EFOMP для специалистов медицинской физики в области лучевой терапии // *Radiother. Oncol.* - 2022. - Т. 170. - С. 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.02.012>

2. Хитова-Топкарова Д., Паякова В., Костова-Лейфтерова Д., Иванова М., Васильева-Славева М., Йорданов А. Электронная брахитерапия гинекологических онкологических заболеваний – систематический обзор // *Доклад. Практика. Онкол. Радиодругое.* - 2023. - Т. 28. - С. 79-87. <https://doi.org/10.5603/rpor.a2023.0003>

3. Томадсен Б.Р., Биггс П.Дж., Кардарелли Г.А., Чу Дж.Ч., Кормак Р.А., Фенг В., Хитон Х.Т., 2-е место, Хайатт Дж.Р., Лоу Дж.Н., Лиммер Дж.П., Ухиб З., Пай С., Пиллаи С., Ринзор М.Р., Ривард М.Дж., Уолдрон Т.Дж., Колдуэлл Б.С., Холт Р.В., Пайк Т.Л., Сафиоли Х., Стейси К., Вейганд Ф. Управление качеством электронной внутрисполостной брахитерапии на основе анализа риска: отчет ААРМ TG 182 // *Med. Phys.* - 2020. - Т. 47 (4). - П. e65-e91. <https://doi.org/10.1002/mp.13910>

4. Батлер В.М., Байс В.С. младший, ДеВерд Л.А., Хевези Дж.М., Хук М.С., Ибботт Г.С., Палта Дж.Р., Ривард М.Дж., Сентдженс Дж.П., Томасен Б.Р. Калибровка сторонних источников для брахитерапии и обязанности физиков: отчет ААРМ по низкоэнергетической брахитерапии Рабочая группа по калибровке источников // *Med. Phys.* - 2008. - Т. 35. - П. 3860-3865. <https://doi.org/10.1118/1.2959723>

5. Раджаби Р., Тахерпарвар П. Дозиметрия Монте-Карло для нового источника брахитерапии 32P с использованием кода FLUKA // *J. Contemp Brachytherapy.* - 2019. - Т.11. - С.76-90. <https://doi.org/10.5114/jcb.2019.83002>

6. Смит Б.Р., Дьюэрд Л.А., Калберсон В.С. О стабильности калибровочных коэффициентов мощности источника ионизационной камеры колодезного типа // *Med. Phys.* - 2020. - Т.47. - С. 4491-4501. <https://doi.org/10.1002/mp.14247>

7. Международное агентство по атомной энергии. Дозиметрия в брахитерапии – Международный свод правил для вторичных стандартов Дозиметрические лаборатории и больницы / Серия технических отчетов No. 492. – Вена: МАГАТЭ, 2023. <https://www.iaea.org/publications/15202/dosimetry-in-brachytherapy-an-international-code-of-practice-for-secondary-standards-dosimetry-laboratories-and-hospitals>

8. Шуллер А., Мейер М., Селбах Х.Дж., Анкерхольд У. Поправочный коэффициент качества излучения k(Q) для ионизационных камер колодезного типа для измерения эталонной мощности кермы в воздухе источников брахитерапии с ⁶⁰Со HDR // *Med. Phys.* - 2015. - Т. 42. - С.4285-4294. <https://doi.org/10.1118/1.4922684>

9. Хайатт Дж.Р., Ривард М.Дж., Хьюз Х.Г. Оценка моделирования калибровочного стандарта скорости воздушной кермы NIST для электронной брахитерапии // *Med. Phys.* - 2016. - Т. 43. - С. 1119-1129. <https://doi.org/10.1118/1.4940791>

10. Чанг Л., Хо С.Ю., Ли Т.Ф., Дин Х.Дж., Чен П.Ю. Калибровка Ir-192 на воздухе с камерой Фермера для HDR-брахитерапии // *J. Med. Biol. Engl.* - 2016. - Т. 36. - С.145-152. <https://doi.org/10.1007/s40846-016-0117-0>

11. Смит Б.Р., Мика Дж.А., Айма М., Дьюэрд Л.А., Калберсон В.С. Определение прочности воздушной кермы источника HDR ¹⁹²Ir, включая исследование геометрической чувствительности метода семи расстановок // *Med. Phys.* - 2017. - Т. 44. - С. 311 – 320. <https://doi.org/10.1002/mp.12017>

12. Диез П., Эйрд ЭГА, Сандер Т, Гулдстон К.А., Шарп ПХГ, Ли С.Д., Лоу Г, Томас РАС, Симнор Т, Боунс ПЛ, Бидмон М, Гандон Л, Итон Д, Палмер А.Л. Многоцентровый аудит абсолютной дозиметрии HDR/PDR-брахитерапии в сочетании с исследованием INTERLACE (NCT015662405) // *Phys. Med. Biol.* - 2017. - В. 62. - С. 8832-8849. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa91a9>

13. Палмер А.Л., Нэш Д. Радиохромная пленочная дозиметрия в лучевой терапии: обзор современной практики в Великобритании // *Br J Radiol.* - 2024. - В. 97. - С.646-651. <https://doi.org/10.1093/bjrt/tae008>

АННОТАЦИЯ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КАЛИБРОВКЕ ИСТОЧНИКОВ ИЗЛУЧЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ КОНТАКТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.Т. Тулегенова^{1,2}, Д.А. Мусаханов^{1,3}, Н.М. Тулбаева¹, М.С. Өмірзақ¹, О.Қ. Сейтов¹, К.Д. Датбаев¹, Е.И. Ишкинин⁴

¹АО «Казакский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «КазНУ им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

³НАО «Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева», Астана, Республика Казахстан;

⁴Алматинский онкологический центр, Алматы, Республика Казахстан

Актуальность: В настоящей работе показаны два метода калибровки источника ионизирующего излучения в брахитерапии. Первый способ – измерение активности излучения колодезной камерой, второй способ – измерение кермы воздуха ионизационной камерой. Также показано применение радиохромной пленки и способ проведения с ней измерений. Актуальность проведения вышеуказанных методов калибровки источника ионизирующего излучения в брахитерапии объясняется необходимостью обеспечения высокой точности и надежности лечения. Использование всех методов калибровки обеспечивает многоуровневый подход к контролю

качества и безопасности брахитерапии. Комбинированное использование ионизационной камеры, измерения мощности воздушной кермы и радиоохромной пленки позволяют достичь высокой точности дозиметрии, что критически важно для успешного лечения пациентов и минимизации побочных эффектов.

Цель исследования – анализ методов первичной калибровки и возможности их применения в медицинских учреждениях.

Методы: Данные источника излучения от производителя сравниваются с измерениями методом, предлагаемым в статье. Для оценки распределения начальной дозы в фантоме было проведено облучение радиоохромной пленки. Данное научное исследование проведено в рамках реализации научной программы ПЦФ «Метрологическое обеспечение дозиметрических измерений в контактной лучевой терапии», ИРН BR12967832.

Результаты: Установлено, что точность измерения составляет около 1,2% при доверительном интервале 95%. Активность источника радиации и распределение поля вокруг него измерялись методами, рекомендованными МАГАТЭ.

Вывод: В нашем случае разница между данными, измеренными этими двумя методами, составляет 1,2%. В третьем методе установлено, что с использованием радиоохромной пленки распределение источника излучения совпадает с планом лечения. Пользователь имеет право выбрать любой из вышеперечисленных способов калибровки глаза с учетом технической оснащенности своего медицинского учреждения.

Ключевые слова: Контроль качества, колодезная камера, фантом, источник излучения, радиоохромная пленка.

ABSTRACT

PRACTICAL RECOMMENDATION FOR CALIBRATION OF RADIATION SOURCES USED FOR CONTACT RADIOTHERAPY

A.T. Tulegenova^{1,2}, D.A. Mussakhanov^{1,3}, N.M. Tulbayeva¹, M.S. Omirzak¹, O.K. Seitov¹, K.D. Datbayev¹, Y.I. Ishkinin⁴

¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«al-Farabi Kazakh National University» NJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«L.N. Gumilyov Eurasian National University» NJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

⁴Almaty Oncology Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: This paper presents two methods for calibrating ionizing radiation sources in brachytherapy. The first method involves measuring the radiation activity using a well chamber, while the second method involves measuring the air kerma using an ionization chamber. Additionally, the application and measurement method of radiochromic film is demonstrated. The relevance of the above calibration methods of the ionizing radiation source in brachytherapy is explained by the need to ensure high accuracy and reliability of treatment. All calibration methods provide a multilevel approach to quality control and safety of brachytherapy. Combining an ionization chamber, air kerma power measurement, and radiochromic film allows for high dosimetry accuracy, which is critical for successfully treating patients and minimizing side effects.

The study aimed to analyze primary calibration methods and their applicability in medical institutions.

Methods: The data from the radiation source provided by the manufacturer is compared with the measurements obtained using the method proposed in the article. Radiochromic film was exposed to radiation to assess the initial dose distribution in the phantom. This scientific research was carried out within the framework of the PCF scientific program "Metrological support of dosimetric measurements in contact radiation therapy," IRN BR12967832.

Results: It has been established that the measurement accuracy is approximately 1.2% at a 95% confidence interval. The activity of the radiation source and the field distribution around it were measured using methods recommended by the IAEA.

Conclusion: In our case, the difference between the data measured by these two methods is 1.2%. Using the third method, which involves radiochromic film, it has been established that the radiation source distribution matches the treatment plan. The user has the right to choose any of the calibration methods mentioned above for the eye, taking into account the technical capabilities of their medical facility.

Keywords: Quality control, well chamber, phantom, radiation source, radiochromic film.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Қаржыландыру: Бұл ғылыми зерттеу "Контактті сәулелік терапияда дозиметриялық өлшемдерді метрологиялық қамтамасыз ету" БНҚ ғылыми бағдарламасын іске асыру шеңберінде, Қазақстан Республикасының Сауда және Интеграция Министрлігі ЖРН -BR12967832 жүргізілді.

Авторлардың үлесі: тұжырымдамаға қосқан үлесі – Түлегенова А.Т., Мусаханов Д.А.; ғылыми дизайн – Тулбаева Н.М., Сейтов О.К.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді орындау – Өмірзақ М.С., Сейтов О.К., Датбаев К.Д.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді түсіндіру – Ишкин Е.И.; ғылыми мақаланы құру – Түлегенова А.Т., Мусаханов Д.А.

Авторлар деректері:

Түлегенова А.Т. (хат жазушы автор) – ф.-м.ғ.к., PhD, Жобаның ғылыми жетекшісі, «ҚазОРФЗИ» ақ ғылыми қызметкері, қатты дене және бейсызықтық физика кафедрасының доцентінің м.а., «Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел: +77079199951, e-mail: tulegenova.aida@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5701-6674;

Мусаханов Д. А. – т.ғ.к., радиотехника, электроника және телекоммуникация кафедрасының оқытушы-зерттеушісі, «Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы, тел: +77019989787, e-mail: Mussakhanov_da@enu.kz, ORCID ID: 0000-0002-1823-2526;

Тулбаева Н.М. – Дозиметрия және сәулелік терапияны физика-техникалық қамтамасыз ету бөлімшесінің меңгерушісі, «ҚазОРФЗИ» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел: +77774897572, e-mail: nurgul.tm@mail.ru;

Өмірзақ М.С. – жаратылыстану ғылымдарының магистрі, желілік үдеткіштерге қызмет көрсету жөніндегі инженер, дозиметрия және сәулелік терапияны физика-техникалық қамтамасыз ету бөлімшесі, «ҚазОРФЗИ» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел: +77779124411, e-mail: m.omirzaq@gmail.com, ORCID ID: 0009-0000-5026-6227;

Сейтов О.Қ. – жаратылыстану ғылымдарының магистрі, желілік үдеткіштерге қызмет көрсету жөніндегі инженер, дозиметрия және сәулелік терапияны физика - техникалық қамтамасыз ету бөлімшесі, «ҚазОРФЗИ» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел: +77074857830, e-mail: olzhas_seitov@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-9477-3262;

Датбаев К.Д. – техникалық ғылымдар магистрі, желілік үдеткіштерге қызмет көрсету жөніндегі инженер, дозиметрия және сәулелік терапияны физика-техникалық қамтамасыз ету бөлімшесі; медициналық физик, Қазақ онкология және радиология ФЗИ, Сәулелік терапия бөлімшесі, Алматы Онкологиялық Орталығы, тел: +77718507486, e-mail: kairdatbayev@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0453-2878;

Ишкин Е.И. – Ph.D, Сәулелік терапия бөлімшесінің меңгерушісі, Алматы Онкологиялық Орталығы, Алматы, Қазақстан, тел: +77772332963, e-mail: ishkininy@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5784-1255.

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Түлегенова А.Т., «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Абай даңғылы 91, Алматы қ., 050022, Қазақстан Республикасы.

МИОЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ КАРЦИНОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРАВОЙ ПОДМЫШЕЧНОЙ ОБЛАСТИ С МЕТАСТАЗОМ В СЛЕПУЮ КИШКУ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.А. АЙТМАГАМБЕТОВА¹, А.К. КОЙШЫБАЕВ¹, Г.А. СМАГУЛОВА¹,
А.В. ЖУМАШЕВА¹, Н.М. КЕРЕЕВА¹, А.Б. ТУЛЯЕВА¹, Д.А. КОЙШЫБАЕВА¹,
А.Б. ЖАРЫЛГАПОВ¹, Н.М. ИМАНБАЕВ¹, Г.Б. БАКЫТЖАНОВ¹, Д.А. ЖОЛМУХАМЕДОВА¹

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Миоэпителиальная карцинома (МК) представляет собой морфологически разнообразную опухоль, которая возникает либо *de novo*, либо в результате злокачественной трансформации ее доброкачественного аналога, то есть миоэпителиомы. Это относительно менее известные образования, которые редко встречаются в области головы и шеи. МК – редкое злокачественное новообразование, преимущественно встречающееся в слюнной железе. МК можно спутать со многими другими опухолями, возникающими вне слюнных желез, поскольку они характеризуются широким спектром цитоморфологических и иммуногистохимических особенностей. МК мягких тканей встречается крайне редко, хотя МК слюнной железы с аналогичной морфологией относительно распространена и хорошо известна. Гистогенез МК мягких тканей до сих пор неизвестен. Опухоль может иметь дифференцировку миоэпителия, но не формируется из миоэпителиальных клеток. По причине редкости МК мягких тканей количество исследований и сведения о клинических и патологических характеристиках данной опухоли ограничены. Кроме того, ограниченное количество диагностических критериев и прогностических параметров затрудняет диагностику и лечение МК мягких тканей.

В статье описан редкий случай МК, формирующейся из мягких тканей подмышечной области, с метастазом в слепую кишку.

Цель исследования – описать визуализационные и клиничко-патологические особенности подмышечной миоэпителиальной карциномы мягких тканей с метастазом в слепую кишку и сформировать представление об этом заболевании.

Методы: Описан редкий случай МК мягких тканей подмышечной области с метастазом в слепую кишку. 57-летняя женщина обратилась с жалобами на лимфаденопатию правой подмышечной области в октябре 2020 г.

Результаты: По данным УЗИ в правой подмышечной области лимфоузел до 3,0х3,5 см. На основании гистопатологических и иммуногистохимических данных 03.02.2022 г. поставлен окончательный диагноз: МК мягких тканей правой подмышечной области. ПЭТ/КТ через 4 месяца показало локальный фокус активного накопления в проекции слепой кишки, с прилежащим увеличенным регионарным лимфоузлом параколической группы. 18.01.2023 г. было проведено оперативное лечение в объеме: «Правосторонняя гемиколэктомия». Гистологическое исследование подтвердило диагноз МК. По решению мультидисциплинарной группы пациентка получила 3 курса таргетной терапии.

Заключение: Данный отчет о случае служит повышению осведомленности и улучшению показателей диагностики и лечения МК.

Ключевые слова: миоэпителиальная карцинома (МК), слепая кишка, иммуногистохимия (ИГХ), клинический случай.

Введение: Миоэпителиальная карцинома (МК) представляет собой новообразование, состоящее почти исключительно из клеток с миоэпителиальной дифференцировкой и демонстрирующее инфильтративный рост и метастатический потенциал. Миоэпителиомы — это опухоли, возникающие из миоэпителиальных клеток, лишенных протоковой дифференцировки, которые проявляют характеристики как эпителиальных, так и гладкомышечных клеток. Большинство случаев возникает в околоушной железе, но они также встречаются в подчелюстных и малых железах, обычно на небе и редко в основании языка, верхнечелюстной пазухе и гортани [1].

Гистопатология и иммуногистохимия играют решающую роль в диагностике миоэпителиальной карциномы, поскольку ее дифференцировка часто ограничивается миоэпителием. Гистопатологически миоэпителиома имеет солидное, ретикулярное и трабекулярное расположение и состоит из круглых/эпителиоидных или веретенообразных клеток, часто инфильтрированных

прозрачными или плазмациитоидными клетками. Иммуногистохимия показывает общий положительный результат как на эпителиальные, так и на миогенные маркеры в клетках миоэпителиальной карциномы.

Цель исследования – описать визуализационные и клиничко-патологические особенности миоэпителиальной карциномы мягких тканей подмышечной области с метастазом в слепую кишку для улучшения понимания заболевания.

Материалы и методы: В статье описан редкий случай диагностики и лечения МК мягких тканей подмышечной области с метастазом в слепую кишку. Пациентка предоставила подписанное информированное согласие на проведение манипуляций, а также на использование результатов ее лечения в научных исследованиях.

Информация о пациенте: Пациентка С., 57 лет, обратилась с жалобами на наличие опухолевидного образования в правой подмышечной области, возникшее в октябре 2020 г. Появление данного образования па-

циентка ни с чем не связывала. Она была обследована по месту жительства и осмотрена онкологом. По данным УЗИ были выявлены увеличенные лимфоузлы, более характерные для вторичных изменений.

Диагностика (часть 1): Маммография от 29.10.2020 г.: М1-М1. По УЗИ молочных желез от 29.10.2020 г. очаговых изменений со стороны молочных желез не выявлено. Аксиллярная лимфаденопатия справа более характерна для вторичных изменений (25,2x2,3x3,2 см, 2,5x1,9x2,9 см). *Локальный статус:* молочные железы обычной формы, правильной конфигурации. Соски не втянуты, данных за узловое образование нет. В правой аксиллярной области лимфоузел до 3,0x3,5 см.

Выполнена пункция лимфоузлов правой подмышечной области. *Результат цитологического исследования от 19.11.2020 г.:* подозрение на карциному.

Согласно протоколу диагностики и лечения сарком мягких тканей от 2023 г. [2], по решению мультидисциплинарной группы 22.12.2020 г. произведена «Биопсия подмышечных лимфоузлов справа». *Результат гистологического исследования:* метастатическая опухоль. ИГХ: CK-7 гетерогенное окрашивание. Pап CK + пози-

тивное окрашивание. NNFI – отрицательно. CK19 – отрицательно. ES – отрицательно. Pr – отрицательно. CK 20 – отрицательно. CD 45 – отрицательно.

ПЭТ/КТ от 27.01.2021 г. – картина объемного образования в мягких тканях подмышечной области справа с патологическим захватом 18F-FDG. Достоверных признаков других дополнительных образований с высокой метаболической активностью не установлено.

Лечение (часть 1): Согласно стандарту протокола и диагностики злокачественных новообразований от 2018г. и плану МДГ, в феврале 2021 г. пациентка получила цикл химиолучевой терапии (дакарбазин 400 мг в/в кап x 4 дня, ондем 32 мг в/вено x 4 дня + лучевая терапия на правую подмышечную область).

По плану МДГ 03.02.2022 г. было проведено оперативное лечение в объеме: «Комбинированное иссечение опухоли подмышечной области с резекцией правой подключичной вены и пластикой TRAM-лоскутом на одной мышечной ножке» (рисунки 1-2). *Результат гистологического исследования от 03.03.2022 г.:* миоэпителиальная карцинома (рисунок 3). В молочной железе – непролиферативная фиброзно-кистозная болезнь.



Рисунок 1 – Картина образования в подмышечной области у пациентки 57 лет с диагнозом «Миоэпителиальная карцинома мягких тканей правой подмышечной области»

Диагностика (часть 2): Через 4 месяца ПЭТ/КТ от 06.06.2022 г. – рецидив в п/о зоне правой подмышечной области и регионарного вторичного blastного (метастаз) поражения основного онкологического заболевания не выявлено. Локальный фокус активного накопления в проекции слепой кишки, с прилежащим увеличенным регионарным лимфоузлом параколической группы с признаками патологического уровня метаболической активности соответствует blastному поражению (рисунок 4).

Фиброколоноскопия от 16.06.2022 г.: в области Баугиниевой заслонки, ближе к каудальной губе имеется образование округлой формы, диаметром до 2,0 см, четкими краями, локализованное, плотное, поверх-

ность покрыто густым налетом. Заключение: неэпителиальное образование восходящего отдела толстой кишки (предположительно лимфома). *Результат гистологического исследования от 20.06.2022 г.:* рост диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Заключение пересмотра в г. Москве, РФ: злокачественная эпителиальная опухоль в собственной пластинке слизистой, светооптически идентичной опухоли из случая №3488. Лимфомы не выявлено. Не исключается метастатическое поражение. ИГХ: Ki 67 – 90%.

Пациентке было рекомендовано оперативное лечение, но пациентка от предложенного оперативного лечения отказалась.



Рисунок 2 – Окончательный вид после операции «Комбинированное иссечение опухоли подмышечной области с резекцией правой подключичной вены и пластикой TRAM-лоскутом на одной мышечной ножке»

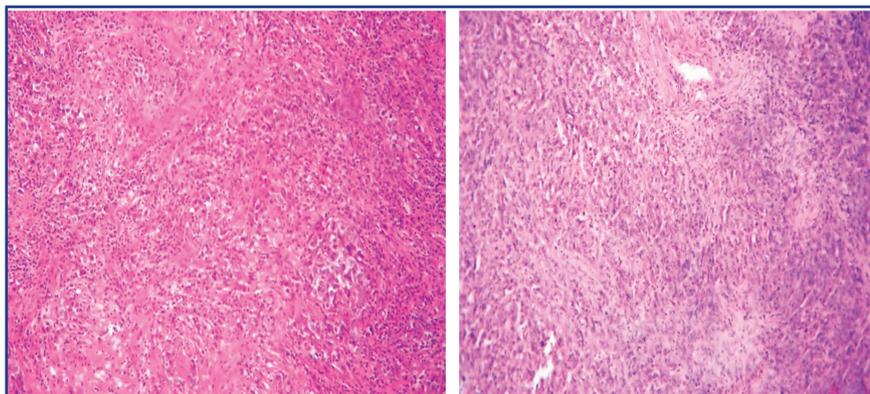


Рисунок 3 – Гистологическая картина миоэпителиальной карциномы у пациентки 57 лет с диагнозом «Миоэпителиальная карцинома мягких тканей правой подмышечной области»

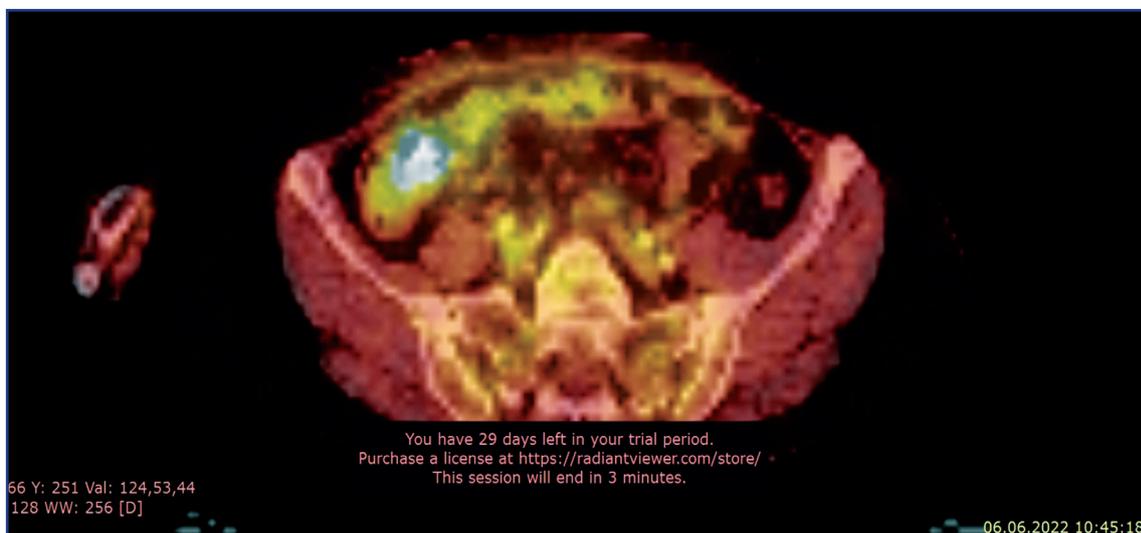


Рисунок 4 – Результаты ПЭТ/КТ: локальный фокус активного накопления в проекции слепой кишки у пациентки 57 лет с диагнозом «Миоэпителиальная карцинома мягких тканей правой подмышечной области с метастазом в слепую кишку»

Лечение (часть 2): 18.01.2023 г. пациентка была экстренно госпитализирована в отделение онкохирургии с клиникой профузного толсто-кишечного

кровотечения, где было проведено оперативное лечение в объеме: «Правосторонняя гемиколэктомия» (рисунок 5).

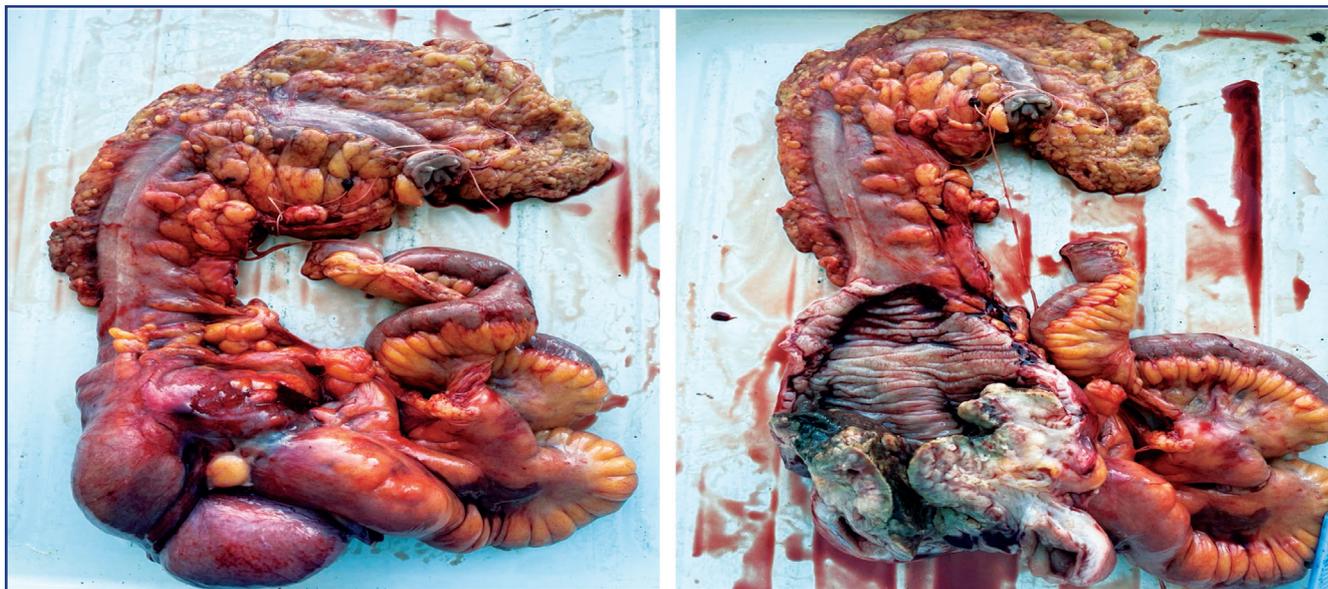


Рисунок 5 – Пораженная опухолью слепая кишка у пациентки 57 лет с диагнозом «Миоэпителиальная карцинома мягких тканей правой подмышечной области с метастазом в слепую кишку»

Диагностика (часть 3): Результат гистологического исследования от 31.01.2023 г.: рост злокачественной круглоклеточной опухоли солидно-инсулярного стро-

ения из резко полиморфных крупных опухолевых клеток без четких границ. Заключение: миоэпителиальная карцинома (рисунок 6).

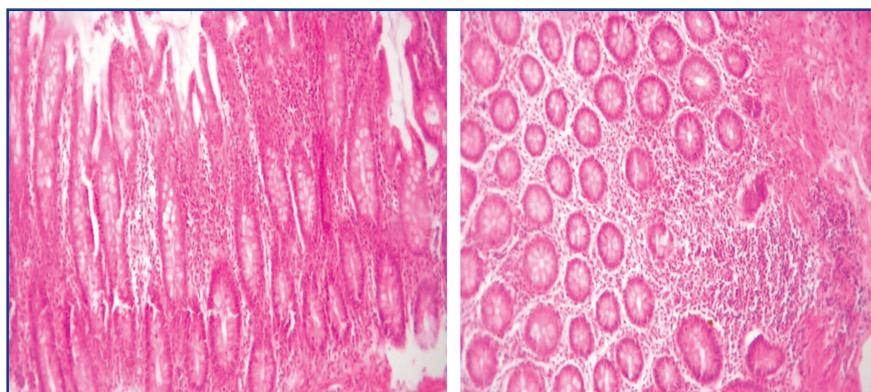


Рисунок 6 – Гистологическая структура миоэпителиальной карциномы в слепой кишке у пациентки 57 лет с диагнозом «Миоэпителиальная карцинома мягких тканей правой подмышечной области с метастазом в слепую кишку»

Микроскопическое описание: Фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с наличием злокачественной круглоклеточной опухоли солидно-инсулярного строения из резко полиморфных крупных опухолевых клеток без четких границ, с эозинофильной цитоплазмой, округлыми пузырьковидными ядрами с наличием ядрышек и большого количества фигур митоза в том числе патологических. Определяются поля некрозов. При ИГХ-исследовании: МСК-позитивное диффузное окрашивание опухолевых клеток, Ki 67 – более 90%, остальные маркеры негативны в опухолевых клетках.

Лечение (часть 3): С 03.02.2023 г. пациентке была назначена таргетная терапия: 3 курса препарата «Пазопаниб».

Заключение ПЭТ-КТ от 12.06.2023 г.: рецидива в правой подмышечной области не выявлено. Накопление

¹⁸F-FDG в проекции анастомоза (приводящей кишки) и структуре мягких тканей брюшной стенки справа требует дообследования.

Пациентка в настоящее время здорова, через 9 месяцев наблюдения клинических и рентгенологических признаков локорегионарного рецидива не выявлено.

Временная шкала клинического случая приведена в таблице 1.

Обсуждение: В статье описан случай метастаза миоэпителиальной карциномы в слепую кишку у женщины 57 лет через три года после удаления первичного новообразования мягких тканей правой аксиллярной области. Миоэпителиальные новообразования представляют собой редкую группу, которая до сих пор не полностью охарактеризована клинически, патологически и генетически, и этот случай подчеркивает необыч-

ный метастатический характер миоэпителиальной карциномы и важность ее клинического диагностического распознавания, особенно потому, что без соответствующего клинического анамнеза эти поражения могут проявлять значительные гистологическое совпадение с различными первичными веретенноклеточными

новообразованиями, возникающими в желудочно-кишечном тракте, которые, вероятно, потребуют существенно разных подходов к лечению. Слепая кишка является весьма необычным местом метастазирования миоэпителиальной карциномы, и, насколько нам известно, это место ранее не документировалось.

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая миоэпителиальной карциномы мягких тканей подмышечной области с метастазом в слепую кишку

Дата	Симптомы	Метод диагностики и лечения
2020 г.	На наличие опухолевидного образования в правой подмышечной области	Оперативное лечение в объеме: «Биопсия подмышечных лимфоузлов справа». Результат гистологического исследования – метастатическая опухоль.
2021 г.	-	Цикл Химиолучевой терапии
2022 г.	-	Оперативное лечение в объеме: «Комбинированное иссечение опухоли подмышечной области с резекцией правой подключичной вены и пластикой TRAM-лоскутом на одной мышечной ножке». Результат гистологического исследования – миоэпителиальная карцинома
06.2022 г.	Жалоб нет	По данным ПЭТ/КТ: «Локальный фокус активного накопления в проекции слепой кишки»
06.2022 г.	Жалоб нет	Отказ пациентки от предложенного оперативного лечения
01.2023 г.	Профузное толсто-кишечное кровотечение	Оперативное лечение в объеме: «Правосторонняя гемиколэктомия»
02.2023 г.	Жалоб нет	Назначено 3 курса таргетной терапии «Пазопаниб»

F.W. Stromeyer впервые описал это редкое заболевание в 1975 году [3]. L. Barnes и соавт. продолжили обзор трех случаев миоэпителиальной карциномы головы и шеи в 1985 году [4], но именно I. Dardick в конечном итоге дал описание, которое имело решающее значение для повышения осведомленности о ее природе, проявлениях и диагностике [5].

По гистологической структуре, миоэпителиальные клетки имеют разнообразную клеточную морфологию, включая веретенообразные клетки, эпителиоидные, плазмцитойдные и светлые клетки или их комбинации [6]. Было высказано предположение, что эти четыре типа клеток представляют разные стадии дифференцировки миоэпителиальных клеток [7]. Морфологически опухолевые клетки часто имеют веретенообразную форму, также встречаются звездчатые, эпителиоидные, плазмцитойдные (гиалиновые), иногда вакуолизованные клетки или имеющие вид перстня-печатки. Опухолевые клетки могут образовывать твердые листообразные образования, а также трабекулярные или ретикулярные структуры [8].

Гистопатологическое исследование не даёт информации о глубине инвазии, поэтому ИГХ (иммуногистохимия) играет важную роль в диагностике данной опухоли. Специфические маркеры, такие как виментин, цитокератин (СК), антиген эпителиальной мембраны (EMA), CD 10, гладкомышечный актин (SMA), белок S 100, p63 и кальпонин, показывают положительную реакцию, а при анализе наблюдается отрицательный результат карциноэмбрионального антигена (CEA) [9].

В 2011 г. J. Ren описан редкий случай миоэпителиальной карциномы, возникающей из неба [10]. В 2016г. С. Yokose описал редкий случай миоэпителиальной карциномы мягких тканей в Корее [11]. В 2016г. D. Mourtzoukou описал случай 36-летнего мужчины с МК, возникшей как первичная опухоль мягких тканей шеи, которая метастазировала в слепую кишку, вызвав инвагинацию кишечника [12].

Миоэпителиальные новообразования имеют общую черту дифференцировки в сторону миоэпителиальных клеток, но в остальном представляют собой

заметно гетерогенную группу опухолей, демонстрирующую выраженные морфологические, иммуногистохимические и генетические вариации. Они могут возникать в таких органах, как грудь и легкие, а также в коже и подкожной клетчатке, мягких тканях и костях [13-16].

МК мягких тканей и кожи являются очень редкими опухолями с частотой заболеваемости 0,0018 (мягкие ткани) и 0,0007 (кожа) на 100 000 человеко-лет [17], которые в основном поражают молодых людей, и ~20 % случаев приходится на детей [18, 19]. Они имеют агрессивное клиническое течение, при этом местные рецидивы или метастазы наблюдаются в 40–50% случаев, а терапевтический подход недостаточно четко систематизирован [20].

Радикальная операция является главным методом лечения миоэпителиомы [21]. Лучевая терапия и химиотерапия также необходимы при миоэпителиальной карциноме, что было сделано в нашем случае.

Заключение: Таким образом, мы сообщаем о редком случае МК, метастазировавшей из первичных мягких тканей в толстую кишку у 57-летней женщины в правой подмышечной области. Миоэпителиальные опухоли редко диагностируются по причинам их разнообразной морфологии, гистологического и иммуногистохимического совпадения со многими другими новообразованиями, а также из-за недостаточного знакомства клиницистов с этими опухолями. Данный случай подчеркивает необходимость распознавания этого типа опухоли и обращает внимание как на необычно агрессивное клиническое течение, так и на нетипичную картину метастазирования в желудочно-кишечный тракт. Распознавание этих опухолей также важно в связи с улучшением генетической характеристики, что в будущем может привести к разработке целевых терапевтических путей.

Список использованных источников:

1. Di Palma S., Simpson R.H.W., Skalova A., Fonseca I., Leivo I., Irlinger S. Major and Minor Salivary Glands // In: Pathology of the Head and Neck / eds. A. Cardesa, P.J. Slootweg, N. Gale, A. Franchi. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2018. – P.229-294. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49672-5_5

2. Саркомы мягких тканей. Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2023 (Казахстан). Одобрено ОККМУ МЗ РК от «08» сентября 2023 года, №189. <https://diseases.medelement.com/disease/саркомы-мягких-тканей-кп-рк-2023/17758>

3. Stromeyer F.W., Haggitt R.C., Nelson J.F., Hardman J.M. Myoepithelioma of minor salivary gland origin. Light and electron microscopic study // Arch Pathol. – 1975. – Vol. 99(5). – P. 242-245. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/48374/>

4. Barnes L., Appel B.N., Perez H., El-Attar A.M. Myoepithelioma of the head and neck: case report and review // J. Surg. Oncol. – 1985. – Vol. 28(1). – P. 21-28. <https://doi.org/10.1002/jso.2930280107>

5. Dardick I. Myoepithelioma: definitions and diagnostic criteria // Ultrastruct. Pathol. – 1995. Vol. 19(5). – P. 335-345. <https://doi.org/10.3109/01913129509021906>

6. Soft Tissue and Bone Tumours WHO Classification of Tumours / WHO Classification of Tumours Editorial Board. – 5th edn. – Vol. 3 – 2020. ISBN-13 978-92-832-4502-5. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Soft-Tissue-And-Bone-Tumours-2020>

7. Gnepp D.R. Mucinous myoepithelioma, a recently described new myoepithelioma variant // Head Neck Pathol. – 2013. – Vol. 7. – P. 85-89. <https://doi.org/10.1007/s12105-013-0464-x>

8. Zeitouni N.C., Huang D.D., Row D. An Unusual Presentation and Aggressive Course of Metastatic Myoepithelial Carcinoma // J Clin Aesthet Dermatol. 2019. – Vol. 12(9). – P. 46-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6777700/>

9. Kane S.V., Bagwan I.N. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 51 cases in a tertiary cancer center // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2010. – Vol. 19(7). – P. 702-712. <https://doi.org/10.1001/archoto.2010.104>

10. Ren J., Liu Z., Liu X., Li Y., Zhang X., Li Z., Yang Y., Yang Y., Chen Y., Jiang S. Primary myoepithelial carcinoma of palate // World J. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 14(9). – P. 104. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-104>

11. Yokose C., Asai J., Kan S., Nomiya T., Takenaka H., Konishi E., Goto K., Ansa S., Katoh N. Myoepithelial carcinoma on the right shoulder: Case report with published work review // J. Dermatol. – 2016. – Vol. 43(9). – P. 1083-1087. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13358>

12. Mourtzoukou D., Zaidi S., Jones R.L., Fisher C., Thway K. Soft Tissue Myoepithelial Carcinoma Metastatic to the Cecum: Highlighting

an Unusual Metastatic Pattern and the Need for Diagnostic Awareness // Rare Tumors. – 2016. – Vol. 8(1). – P. 20-23. <https://doi.org/10.4081/rt.2016.6086>

13. Gleason B.C., Fletcher C.D. Myoepithelial carcinoma of soft tissue in children: an aggressive neoplasm analyzed in a series of 29 cases // Am J. Surg. Pathol. – 2007. – Vol. 31. – P. 1813-1824. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31805f6775>

14. Hornick J.L., Fletcher C.D. Myoepithelial tumors of soft tissue: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 101 cases with evaluation of prognostic parameters // Am. J. Surg. Pathol. – 2003. – Vol. 27. – P. 1183-1196. <https://doi.org/10.1097/0000478-200309000-00001>

15. Thway K., Fisher C. Myoepithelial tumor of soft tissue: histology and genetics of an evolving entity // Adv. Anat. Pathol. – 2014. – Vol. 21. – P. 411-419. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000039>

16. Jo V.Y., Fletcher C.D. Myoepithelial neoplasms of soft tissue: an updated review of the clinicopathologic, immunophenotypic, and genetic features // Head Neck Pathol. – 2015. – Vol. 9. – P. 32-38. <https://doi.org/10.1007/s12105-015-0618-0>

17. Herlihy E.P., Rubin B.P., Jian-Amadi A. Primary myoepithelioma of the orbit in an infant // J. AAPOS. – 2009. – Vol. 13. – P. 303-305. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2009.02.005>

18. Zhang X., Hu J., Lu Jiade J., Gao J., Guan X., Kong L. Incidence patterns for myoepithelial carcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) study // Transl. Cancer Res. – 2017. – Vol. 6. – P. 441-449. <https://tcr.amegrouppublishing.com/article/view/13158/html>

19. Gleason B.C., Fletcher C.D. Myoepithelial carcinoma of soft tissue in children: an aggressive neoplasm analyzed in a series of 29 cases // Am. J. Surg. Pathol. – 2007. – Vol. 31(12). – P. 1813-1824. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31805f6775>

20. Jo V.Y. Soft tissue special issue: myoepithelial neoplasms of soft tissue: an updated review with emphasis on diagnostic considerations in the head and neck // Head Neck Pathol. – 2020. – Vol. 14. – P. 121-131. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01109-y>

21. Saveria A.T., Sloman A., Huvo A.G., Klimstra D.S. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 25 patients // Am. J. Surg. Pathol. – 2000. – Vol. 24(6). – P. 761-774. <https://doi.org/10.1097/0000478-200006000-00001>

АНДАТПА

ОҢ ЖАҚ ҚОЛТЫҚ АСТЫ АЙМАҒЫНЫҢ ЖҰМСАҚ ТІНДЕРІНІҢ МИОЭПИТЕЛИАЛЬДЫ КАРЦИНОМАСЫ СОҚЫР ІШЕККЕ МЕТАСТАЗДАНУМЕН: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

М.А. Айтмагамбетова¹, А.К. Койшыбаева¹, Г.А. Смагулова¹, А.В. Жумашева¹, Н.М. Кереева¹, А.Б. Туляева¹, Д.А. Койшыбаева¹, А.Б. Жарылғапов¹, Н.М. Иманбаев¹, Г.Б. Бақытжанов¹, Д.А. Жолмухамедова¹

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Миоэпителиальді қарцинома – морфологиялық жағынан алуан түрлі ісік, ол жаңадан немесе оның қатерсіз аналогының, яғни миоэпителиоманың қатерлі трансформациясы нәтижесінде пайда болады. Бұл бас және мойын аймағында сирек кездесетін салыстырмалы түрде аз белгілі зақымданулар.

Миоэпителиальды қарцинома (МК) – сирек кездесетін қатерлі ісік, негізінен сілекей безінде кездеседі. МК-ны сілекей бездерінен тыс пайда болатын көптеген басқа ісіктермен шатастыруға болады, өйткені олар цитоморфологиялық және иммуногистохимиялық белгілердің кең ауқымымен сипатталады. Жұмсақ тіндердің МК өте сирек кездеседі, дегенмен оның сілекей безіндегі аналогы салыстырмалы түрде жиі кездеседі және ұқсас морфологиясымен жақсы белгілі. Жұмсақ тіндердің МК гистогенезі әлі белгісіз. Ісік миоэпителиальды дифференциацияға ие болуы мүмкін, бірақ миоэпителиальды жасушалардан туындамайды. Жұмсақ тіндердің миоэпителиальды қарциномасының сирек болуына байланысты бірнеше зерттеулер ғана хабарланды. Сонымен қатар, белгілі бір диагностикалық критерийлер мен болжамдық параметрлердің шектелуі жұмсақ тіндердің миоэпителиальды қарциномасын диагностикалау мен емдеуді қиындатады. Мұнда біз соқыр ішекке метастазбен қолтық астының жұмсақ тіннен пайда болатын миоэпителиальды қарциноманың сирек жағдайын сипаттаймыз.

Бұл басылымның мақсаты – ауруды түсінуді жақсарту үшін соқыр ішекке метастаз берген қолтық асты жұмсақ тіннің миоэпителиальды қарциномасының бейнелеу және клиникапатологиялық ерекшеліктерін сипаттау.

Клиникалық жағдайды көрсету: Біз соқыр ішекке метастазбен қолтық асты аймағының жұмсақ тіндерінің МК сирек жағдайын хабарлаймыз. 57 жастағы әйел 2020 жылдың қазан айында оң жақ қолтық асты аймағындағы лимфаденопатияға шағымданып келді.

Ультрадыбыстық зерттеуде: оң жақ қолтық асты аймағында лимфа түйіні 3,0x3,5 см-ге дейін гистопатологиялық және иммуногистохимиялық мәліметтері бойынша 02.03.2022 ж. қорытынды диагноз қойылды: оң жақ қолтық асты аймағының жұмсақ тіндерінің миоэпителиальды қарциномасы. Позитронды-эмиссиялық томография/компьютерлік томография (ПЭТ/КТ) сәйкес 4 айдан кейін соқыр ішек проекциясында белсенді жинақталудың жергілікті ошағы анықталды, параколикалық топтың көршілес аймақтық лимфа түйіні ұлғайған. 2023 жылдың 18 қаңтарында келесі көлемде хирургиялық ем жүргізілді: «Оң жақты гемиколэктомия». Гистологиялық зерттеу нәтижесі: миоэпителиальды қарцинома. Көп бейінді топтың шешімі бойынша науқасқа мақсатты терапияның 3 курсы тағайындалды.

Қорытынды: Жағдай туралы есеп хабардарлықты арттыруға және миоэпителиальды қарциномалардың диагностикасы мен емдеу көрсеткіштерін жақсартуға қызмет етеді.

Түйінді сөздер: миоэпителиальды қарцинома, соқыр ішек, иммуногистохимия, клиникалық жағдай.

ABSTRACT
MYOEPIHELIAL CARCINOMA OF SOFT TISSUES OF THE RIGHT AXILLARY REGION WITH METASTASIS TO THE CECUM: A CLINICAL CASE

M.A. Aitmagambetova¹, A.K. Koishybaev¹, G.A. Smagulova¹, A.V. Zhumasheva¹, N.M. Kereeva¹, A.B. Tulyaeva¹, D.A. Koishybaeva¹, A.B. Zharylgapov¹, N.M. Imanbaev¹, G.B. Bakytzhanov¹, D.A. Zholtmukhamedova¹

¹«West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Myoepithelial carcinoma is a morphologically diverse tumor that arises either de novo or due to the malignant transformation of its benign counterpart, myoepithelium. These are relatively lesser-known lesions rarely found in the head and neck area. Myoepithelial carcinoma (MC) is a rare malignancy primarily found in the salivary gland. MC can be confused with many other tumors outside the salivary glands, as a wide range of cytomorphological and immunohistochemical features characterizes them. Soft tissue MCs are extremely rare, although a salivary gland MC is relatively common and well-known with similar morphology. The histogenesis of soft tissue MC is still unknown. The tumor may have myoepithelial differentiation but is not derived from myoepithelial cells. Due to the rarity of soft tissue MCs, the number of studies and data on this tumor's clinical and pathological characteristics are limited. In addition, the limited number of diagnostic criteria and prognostic parameters makes diagnosing and treating soft tissue MC difficult.

The article describes a rare case of MC, formed from the soft tissues of the axillary region, with metastasis to the cecum.

The purpose was to describe the imaging and clinicopathological features of axillary myoepithelial carcinoma of soft tissues with metastasis to the cecum and to form an understanding of this disease.

Methods: A rare case of soft tissue MC of the axillary region with metastasis to the cecum is described. A 57-year-old woman complained of lymphadenopathy in the right axillary region in October 2020.

Results: According to ultrasound examination, the lymph node is up to 3.0x3.5 cm in the right axillary region. Based on histopathological and immunohistochemical (IHC) data, on 02/03/2022, the final diagnosis was made: MC of the soft tissues of the right axillary region. According to positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), after 4 months, a local focus of active accumulation was detected in the projection of the cecum, with an adjacent enlarged regional lymph node of the paracolic group. On January 18, 2023, surgical treatment was performed in the following volume: "Right-sided hemicolectomy." Histological examination confirmed MC. According to the multidisciplinary team's (MDG) decision, the patient received 3 courses of targeted therapy.

Conclusion: This case report raises awareness and improves MC diagnostics and treatment.

Keywords: MC, cecum, immunohistochemistry, clinical case.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Койшыбаев А.К., Айтмагамбетова М.А., Жумашева А.В., Кереева Н.М.; научный дизайн – Смагулова Г.А., Айтмагамбетова М.А., Туляева А.Б., Кереева Н.М.; исполнение заявленного научного исследования – Койшыбаев А.К., Смагулова Г.А., Айтмагамбетова М.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Койшыбаев А.К., Смагулова Г.А., Айтмагамбетова М.А., Жарылгапов А.Б., Иманбаев Н.М., Бакытжанов Г.Б., Жолмухамедова Д.А., Койшыбаева Д.А.; создание научной статьи – Айтмагамбетова М.А., Койшыбаев А.К., Смагулова Г.А., Кереева Н.М., Жумашева А.В.

Сведения об авторах:

Айтмагамбетова М.А. (корреспондирующий автор) – Ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: inzhumarzhan90@mail.ru, тел: +77026780057, ORCID ID: 0000-0002-0346-5829;

Койшыбаев А.К. – Руководитель кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: arip_koish@mail.com, тел: +77012557968, ORCID ID: 0000-0002-6164-8009;

Смагулова Г.А. – Руководитель кафедры клинической фармакологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: smagaziza@gmail.com., тел: +77023096306, ORCID ID: 0000-0001-7222-620X;

Жумашева Айгуль Владимировна – Руководитель отделения патоморфологии Медицинского центра НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: aigul2203@mail.ru, тел: +77019301968, ORCID ID: 0000-0001-8833-6251;

Кереева Н.М. – Доцент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: Nrgi230777@gmail.com, тел: +77014536721, ORCID ID: 0000-0001-6205-4029;

Туляева А.Б. – Ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: dekart_85@mail.ru, тел: +77016599861, ORCID ID: 0000-0001-7149-0121;

Койшыбаева Д.А. – Резидент кафедры хирургии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: dana_koish@mail.ru, тел: +77015079512, ORCID ID: 0009-0007-7942-0823;

Жарылгапов А.Б. – Ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: aza_89@mail.ru, тел: +77011723015, ORCID ID: 0000-0003-1609-8519;

Иманбаев Н.М. – PhD докторант кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: nauрызбай92@mail.ru, тел: +77019450703, ORCID ID: 0000-0002-8339-9373;

Бакытжанов Г.Б. – Врач-онколог, Медицинского Центра НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: gabit040489@mail.ru, тел: +77023317711, ORCID ID: 0009-0001-7967-693X;

Жолмухамбетова Д.А. – Ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: dr.dinara8@mail.ru, тел: +77010322208, ORCID ID: 0000-0002-3899-2856.

Адрес для корреспонденции: Айтмагамбетова М.А., НАО "ЗКМУ им. М. Оспанова", ул. Маресьева 68, Актобе 030019, Республика Казахстан.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ГОРТАНОГЛОТКИ У БЕРЕМЕННОЙ

Д.Н. АХМЕДИН^{1,2}, А.Т. БЕКИШЕВА^{1,2}, И.И. ШТЕФАНОВ^{1,2},
Е.Б. ГАЗИЗОВА^{1,2}, А.М. КУКАНОВА¹, А.К. МАКИШЕВ^{1,2}

¹НАО «Медицинский Университет Астана», Астана, Республика Казахстан

²ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак у беременных женщин – очень тяжелое клиническое состояние, которое серьезно влияет на пациентов и их семьи, а также на медицинский персонал, оказывающий им помощь. Диагностические и терапевтические решения должны балансировать между адекватным лечением и риском для плода. В развитых странах рак у беременных женщин стал более распространенным за последние 30 лет из-за увеличения числа рожаящих женщин относительно старшего возраста. Наиболее распространенными злокачественными новообразованиями у беременных являются меланома, лимфома, лейкомия, а также рак молочной железы, шейки матки, яичников, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Рак головы и шеи редко встречается у беременных. В 2017-2023 годах на базе ГКП на ПХВ «Многопрофильного медицинского центра» акимата г. Астана было зарегистрировано всего 3 случая местнораспространенного рака гортаноглотки у беременных пациенток в возрасте от 23 до 28 лет. В этой статье описан случай распространенного плоскоклеточного рака гортаноглотки у молодой беременной женщины, а также обсуждены методы диагностики и лечения рака головы и шеи у беременных.

Цель исследования – описание клинического случая плоскоклеточного рака гортаноглотки у беременной пациентки.

Методы: В описании клинического случая представлены данные лабораторных, инструментальных и физических методов исследования беременной пациентки с плоскоклеточным раком гортаноглотки, находившейся на обследовании, лечении и наблюдении в ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Астана.

Пациентке с диагнозом «Рак гортаноглотки T4aN2cM0 IVA ст. Дисфагия III ст. Стеноз гортани. Кахексия II степени» было проведено 3 курса неoadъювантной полихимиотерапии, операционное вмешательство в объеме ларингофарингоэктомии и реконструктивная операция с использованием свободного радиального лоскута, далее назначены адъювантные курсы дистанционной лучевой терапии.

Результаты: В статье представлены результаты хирургического лечения в объеме ларингофарингэктомии при местно-распространенном плоскоклеточном раке гортаноглотки. Послеоперационный период протекал без осложнений, больная была выписана через 14 дней после операции в удовлетворительном состоянии с последующим продолжением адъювантной лучевой терапии.

Заключение: Рассмотренный клинический случай демонстрирует важность комплексного подхода к лечению рака гортаноглотки, включая эффективную реконструкцию послеоперационных дефектов с использованием свободных кожно-фасциальных лоскутов.

Ключевые слова: рак гортаноглотки, реконструкция кожно-фасциальным радиальным лоскутом, радиальный лоскут, кожно-фасциальный лоскут.

Введение: Плоскоклеточный рак гортаноглотки в структуре злокачественных опухолей головы и шеи составляет 5-7% [1] и около 5% от всех онкологических заболеваний в мире [2]. В 95% случаев рак гортаноглотки имеет плоскоклеточное происхождение, возникающее из эпителиального слоя. Наиболее сильными этиологическими факторами риска являются употребление алкоголя, табака, мутагенез, связанный с вирусом папилломы человека [3-8]. Злокачественный рак гортаноглотки связан с самой высокой смертностью от всех видов рака головы и шеи. Низкие показатели выживаемости объясняются преобладанием поздних проявлений заболевания и агрессивностью опухолей, возникающих в данной локализации. Рак является второй по распространенности причиной смертности в мире и четвертой в Казахстане [9-10].

Согласно последним опубликованным данным статистических материалов “Показатели онкологической службы Республики Казахстан”, заболеваемость раком гортаноглотки составляет 0,5:100000 у женщин и 1,1:100000 у мужчин. В 2022 году был зарегистрирован 151 случай впервые выявленного рака гортаноглотки, из них 103 случая у мужчин и 48 у женщин [11]. В 2017-2023 годах

на базе ГКП на ПХВ «Многопрофильного медицинского центра» акимата города Астана было зарегистрировано всего 3 случая местнораспространенного рака гортаноглотки у беременных пациенток в возрасте от 23 до 28 лет.

Наиболее часто (от 70% до 85%) плоскоклеточный рак гортаноглотки диагностируют на III-IV стадиях заболевания, что обусловлено длительным бессимптомным и инфильтративным ростом опухоли [12]. Обильная сеть лимфатических узлов приводит к частому метастазированию в шейные лимфоузлы, и на момент установкой диагноза в 65-80% случаев уже имеются метастазы на стороне поражения, в 40% случаев - оккультные узловые метастазы на контралатеральной стороне [13-14]. Несмотря на комбинированную и комплексную терапию, ближайшие и отдаленные результаты лечения рака гортаноглотки имеют худшую выживаемость из всех видов рака головы и шеи. Так, по данным большинства авторов, 5-летняя общая выживаемость составляет от 13 до 49% [15-19].

Традиционным подходом к лечению местно-распространенного рака гортаноглотки на сегодняшний день является тотальная ларингофарингэктомия с частичной либо циркулярной резекцией гортаноглотки, резекцией шейного отдела пищевода и одномоментной рекон-

струкцией дефекта глотки с последующей адьювантной лучевой терапией [20-23]. Кроме того, операция остается предпочтительным вариантом при рецидиве заболевания и после ранее проведенной неэффективной химиолучевой терапий [24].

Большинство пациентов часто имеют нутритивную недостаточность и значительные метаболические нарушения [25]. Также пациенты, прошедшие ранее лучевую или химиолучевую терапию, имеют сниженные регенераторные резервы и, как следствие, более высокий риск послеоперационных осложнений [26-28]. В связи с этим одномоментная реконструкция окружности глотки и шейного отдела пищевода, а также первичное заживление раны являются необходимым компонентом своевременного продолжения адьювантной терапии и имеют важное значение как этап реабилитации [29]. В настоящее время нет единого мнения об оптимальном методе реконструкции глотки и шейного отдела пищевода после тотальной ларингофарингэктомии, вопрос остается спорным [30-31].

В настоящий момент предпочтительным вариантом реконструкций считается использование циркулярных дефектов гортаноглотки и шейного отдела пищевода свободных висцеральных или кожно-фасциальных лоскутов с целью создания неоглотки и восстановления непрерывности пищеварительного тракта [32-37]. Они обеспечивают лучший функциональный результат с меньшими осложнениями [38]. Наиболее часто используемыми реконструктивными вариантами с удовлетворительными результатами стали свободные кожно-фасциальные лоскуты [39]. В данной статье мы рассматриваем клинический случай применения свободных кожно-фасциальных лоскутов для закрытия дефектов после операции тотальной ларингофарингэктомии с циркулярной резекцией и удалением шейного отдела пищевода.

Рак у беременных женщин – очень тяжелое клиническое состояние, которое серьезно влияет на пациентов и их семьи, а также на медицинский персонал, оказывающий им помощь. Диагностические и терапевтические решения должны балансировать между адекватным лечением и риском для плода. В развитых странах рак у беременных женщин стал более распространенным за последние 30 лет из-за увеличения числа рожавших женщин относительно старшего возраста. Наиболее распространенными злокачественными новообразованиями у беременных являются меланома, лимфома, лейкомия, а также рак молочной железы, шейки матки, яичников, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Рак головы и шеи у беременных встречается очень редко. В этой статье описан редкий случай распространенного плоскоклеточного рака гортаноглотки у молодой беременной женщины, а также обсуждены методы диагностики и лечения рака головы и шеи у беременных.

Цель исследования – описание клинического случая плоскоклеточного рака гортаноглотки у беременной пациентки.

Материалы и методы: Предоставлены данные лабораторных, инструментальных и физических методов исследования пациентки, находившейся на обследовании, лечении и наблюдении в ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Астана. Информированное согласие пациентки на диагностику, лечение и публикацию данных, связанных с результатами диагностики и лечения, получено.

Информация о пациенте: Пациентка К., 27 лет, обратилась в Многопрофильный медицинский центр г. Астана (ММЦ) в январе 2020 г. с жалобами на затруднение приема пищи, боли при глотании, охриплость, одышку. Из анамнеза известно, что пациентка сообщила о состоянии болезни с июня 2019 года, когда, находясь на 32 неделе беременности, начались жалобы на дискомфорт в горле. После завершения беременности пациентка в течение одного месяца лечилась по поводу фарингита; в динамике, в связи с нарастанием дисфагии и появлением увеличенного лимфоузла шеи, больная обследовалась в условиях онкологического центра по месту жительства, где после установления диагноза пациентке было проведено 3 курса химиотерапии по схеме: цисплатин, 5ФУ. В связи с ухудшением состояния пациентка обратилась самостоятельно в онкологический центр г. Астана. Пациентка вредных привычек не имела. Исследование на HPV не проводилось.

Клинические данные: Локальный статус: хрящи гортани сглажены, гортань смещается, крепитаций не определяется. Непрямая ларингоскопия: обнаружена опухоль левого грушевидного синуса язвенно-инфильтративного характера с поражением задней стенки гортаноглотки и гортани. Левая половина гортани неподвижна, голосовая щель сужена до 3 мм в диаметре. В проекции анатомической зоны слева обнаружено скопление лимфоузлов с диаметром распада до 6,0 см, ограниченно подвижных.

Диагностика: повторно выполнена фиброгастродуоденоскопия, фиброларингоскопия, биопсия. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак, G2.

МРТ шеи с контрастированием (препарат «Гадовист»), сентябрь 2019 г.: в аксиальной и фронтальной плоскостях в проекции гортаноглотки определяется опухолевое образование размерами 7,9×3,7×3,3 см, инфильтрирующее и прорастающее в левую боковую и заднюю стенку гортани, грушевидный синус, голосовые связки слева; просвет гортани сужен, деформирован, опухоль распространяется до передней продольной связки позвоночника. В поднижнечелюстной области слева (IВ-IIА зоны) конгломерат лимфатических узлов размерами 8,0×5,4×5,5 см, прорастающий за пределы кожи (рисунок 1).

На основании анамнеза заболевания и проведенного обследования выставлен диагноз: «Рак гортаноглотки T4aN2cM0 IVA ст. Дисфагия III ст. Стеноз гортани. Кахексия II степени».

Лечение: После обсуждения плана лечения мультидисциплинарной командой решено начать с оперативного вмешательства с последующей адьювантной лучевой терапией. Операция: под эндотрахеальным наркозом через трахеостому была выполнена ларингоэктомия с циркулярной резекцией гортаноглотки и шейного отдела пищевода. Затем проведены гемитироидэктомия слева и модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция слева с резекцией добавочного нерва, внутренней яремной вены и наружной сонной артерии. Дополнительно проведена селективная шейная лимфодиссекция справа, пластика послеоперационного дефекта свободным кожно-фасциальным лучевым лоскутом из левого предплечья. Для формирования глотки выкроен свободный кожно-фасциальный лучевой лоскут размером 12×8 см с лучевой артерией и головной веной, наложены микрохирургические сосудистые анастомозы на реципиентные лицевую артерию и вену (рисунок 2).

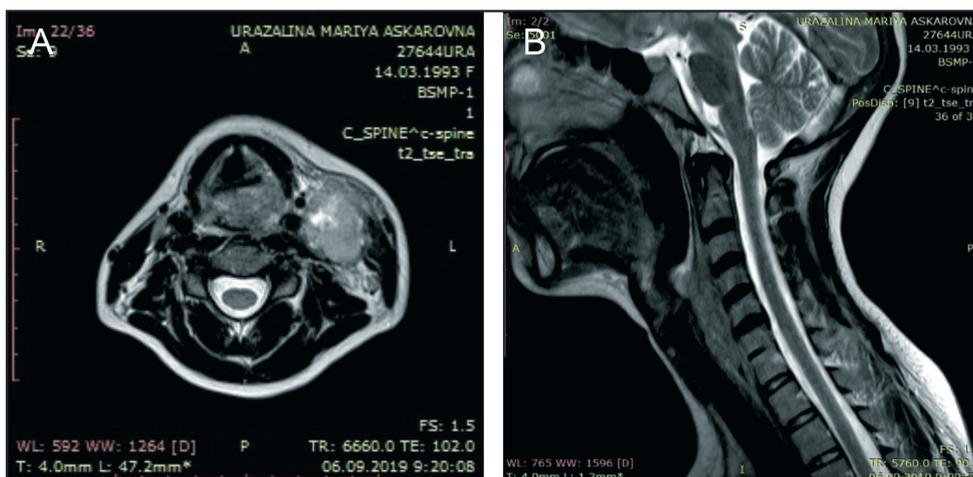


Рисунок 1 – Магнитно-резонансная томограмма шеи в аксиальной (А) и сагиттальной (Б) проекциях: опухоль глотки с распространением на шейный отдел пищевода

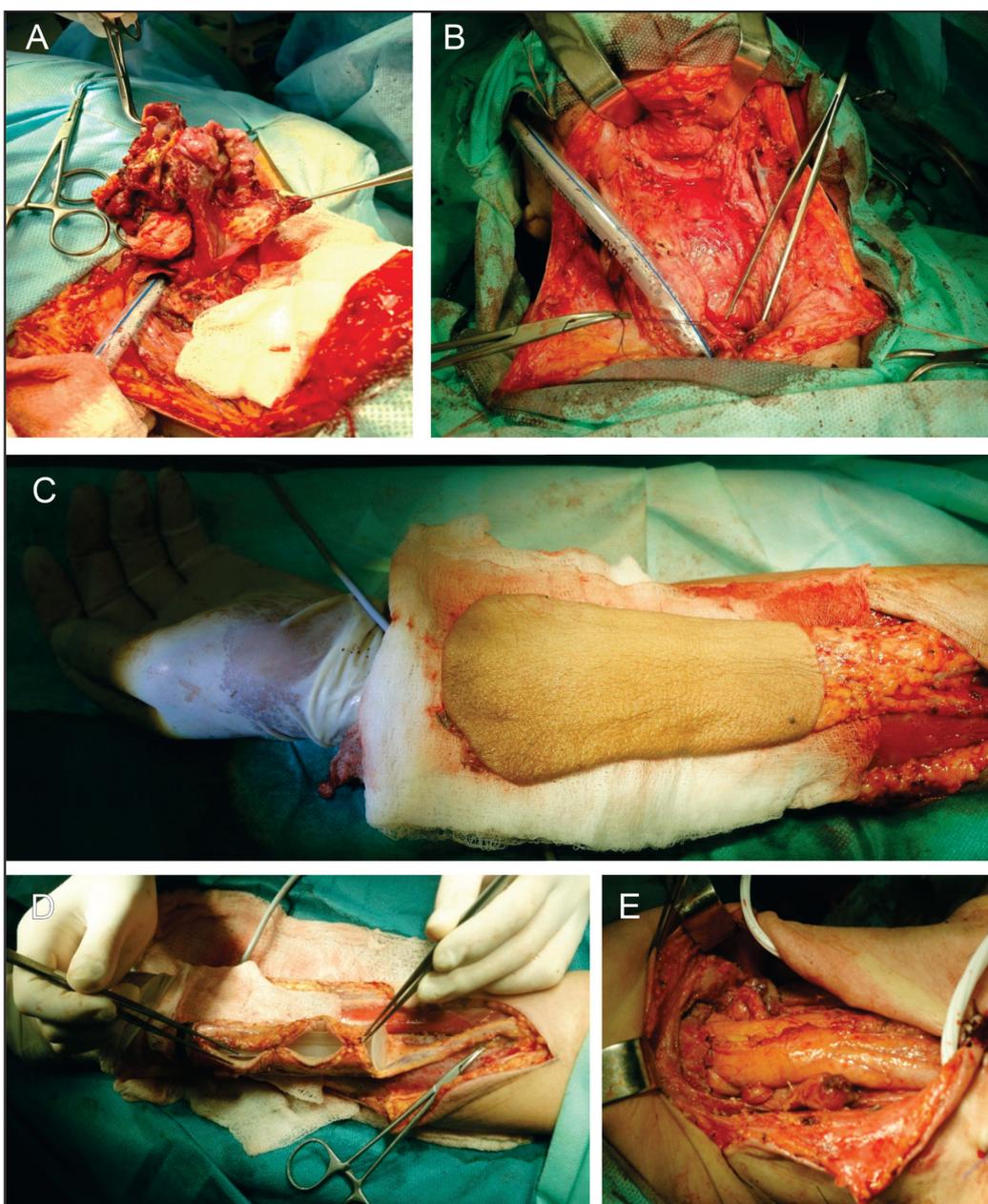


Рисунок 2 – Оперативное вмешательство по поводу опухоли глотки с распространением на шейный отдел пищевода: А – операционное поле; В – вид операционной раны после удаления опухоли; С – выделен лучевой лоскут; D – этапы создания неоглотки из лучевого лоскута; Е – сформирована неоглотка

Результаты: На рисунках 3 и 4 представлены результаты хирургического лечения в объёме ларингофа-

рингэктомии при местно-распространённом плоскоклеточном раке гортаноглотки.



Рисунок 3 – Рентгеноскопия с сульфатом бария, 10-е сутки после операции. Признаки несостоятельности анастомоза отсутствуют

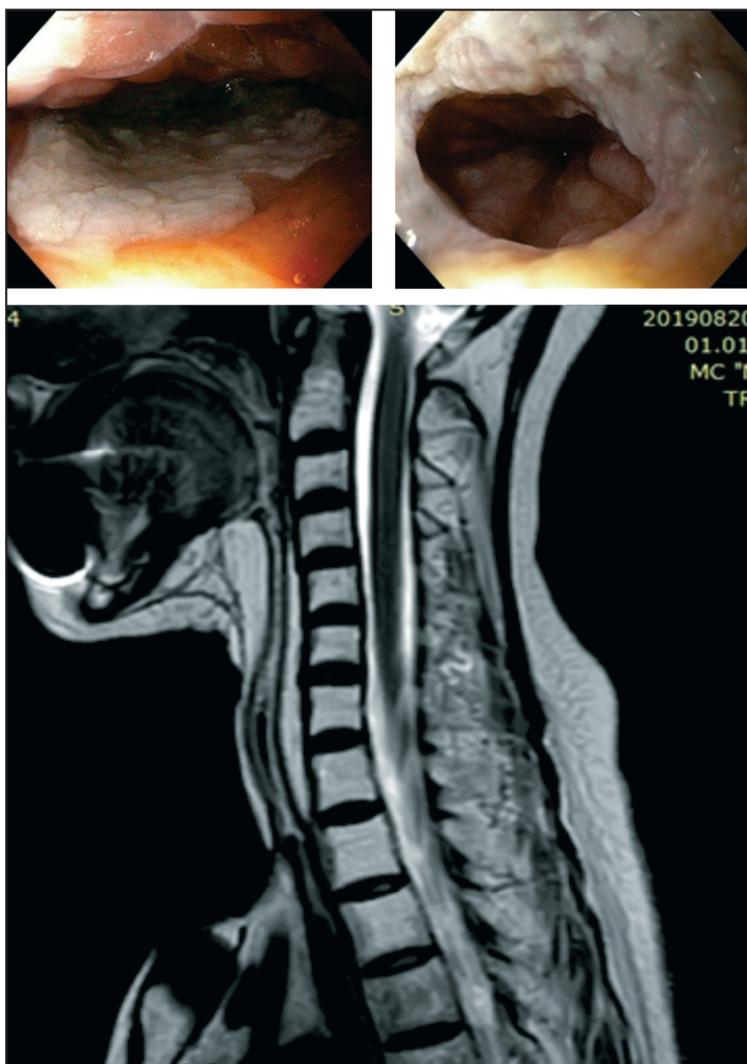


Рисунок 4 – Видеоларингоскопия и МРТ картина свободного лучевого лоскута через 8 месяцев после реконструкции циркулярного дефекта глотки (август 2020 г.)

Послеоперационный период протекал без осложнений, больная была выписана через 14 дней после

операции в удовлетворительном состоянии с последующим продолжением адъювантной лучевой терапии.

Временная шкала клинического случая:

Дата	Событие
05.09.2019 г.	Обращение к ЛОР-онкологу по месту жительства
06.09.2019 г.	МРТ головы и шеи с контрастированием
Сентябрь-ноябрь 2019 г.	Лабораторно-диагностические исследования
08.12.2019 г.	МДГ
20.12.2019 г.	Госпитализация в отделение Хирургии №3 ГКП на ПХВ «ММЦ» г. Астана
24.12.2019 г.	Операция
03.01.2020 г.	Послеоперационная рентгеноскопия пищевода
Февраль-март 2020 г.	АДЛТ
18.08.2020 г.	Видеоларингоскопия и МРТ шеи с контрастированием

Обсуждение: Реконструкция после ларингофарингэктомии при местно-распространенном плоскоклеточном раке гортаноглотки остается проблемой в хирургической практике головы и шеи. Свободный кожно-фасциальный радиальный лоскут используется в нашем учреждении как предпочтительный вариант реконструкции циркулярных дефектов гортаноглотки при местно-распространенном плоскоклеточном раке гортаноглотки. Сама методика относительно проста, но надежна и хорошо работает в сложной клинической обстановке. Она достигает идеальных целей реконструкции и включает в себя одноэтапную процедуру, позволяющую адекватно резецировать опухоль, использовать ткани вне поля дооперационного облучения, обеспечивает выполнение для двух операционных команд. Данная методика обеспечивает низкую заболеваемость донорского участка, позволяет использовать крупный калибр сосудов и длинную сосудистую ножку, а также не требует абдоминальной или торакальной хирургии. Хорошие функциональные результаты глотания, связанные с этим лоскутом, позволяют пациентам наиболее быстро достичь удовлетворительного качества жизни.

Заключение: Рассмотренный клинический случай демонстрирует важность комплексного подхода к лечению рака гортаноглотки, включая эффективную реконструкцию послеоперационных дефектов с использованием свободных кожно-фасциальных лоскутов.

Единственный эффективный метод помощи, который позволяет достичь удовлетворительных результатов у молодых пациентов, – это одновременное комбинированное хирургическое вмешательство. Несмотря на высокий риск, хорошо спланированная и выполненная хирургическая операция может привести к благоприятным исходам даже при неблагоприятном прогнозе заболевания.

Список использованных источников:

1. Нижельской Д.А., Мошуров И.П., Антоненков Ю.Е. Современные эпидемиологические аспекты и медико-социальные факторы злокачественных новообразований гортани (Обзорная статья) // *Соврем. Пробл. Здравоохран. Мед. Стат.* – 2023. – №1. – С. 622-642 [Nizhel'skoj D.A., Moshurov I.P., Antonenkov Yu.E. *Sovremennyye e'pidemiologicheskie aspekty i mediko-social'nye faktory zlokachestvennykh novoobrazovaniy gortani (Obzornaya stat'ya)* // *Sovrem. Probl. Zdravoohr. Med. Stat.* – 2023. – №1. – С. 622-642 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-epidemiologicheskie-aspekty-i-mediko-sotsialnye-faktory-zlokachestvennykh-novoobrazovaniy-gortani-obzornaya-statya>
2. Белякова Е.Н. Факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи // *Эпидемиол. Вакцинопроф.* – 2021. – №1. – С. 92-99 [Belyakova E.N. *Faktory riska razvitiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy golovy i shei* // *E'pidemiol. Vakcinoprof.* – 2021. – №

1. – S. 92-99 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-razvitiya-zlokachestvennykh-novoobrazovaniy-golovy-i-shei>
3. Michaud D.S., Langevin S.M., Eliot M., Nelson H.H., Pawlita M., McClean M.D., Kelsey K.T. High-risk HPV types and head and neck cancer // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 135(7). – P.1653-1661. <https://doi.org/10.1002/ijc.28811>
4. Arif R.T., Mogaddam M.A., Merdad L.A., Farsi N.J. Does human papillomavirus modify the risk of oropharyngeal cancer related to smoking and alcohol drinking? A systematic review and meta-analysis // *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* – 2022. – Vol. 7(5). – P. 1391-1401. <https://doi.org/10.1002/lio2.877>
5. Lai Y.H., Su C.C., Wu S.Y., Hsueh W.T., Wu Y.H., Chen H.H.W., Hsiao J.R., Liu C.H., Tsai Y.S. Impact of Alcohol and Smoking on Outcomes of HPV-Related Oropharyngeal Cancer // *J Clin Med.* – 2022. – Vol.11(21). – P. 6510. <https://doi.org/10.3390/jcm11216510>
6. Janz T.A., Momin S.R., Sterba K.R., Kato M.G., Armeson K.E., Day T.A. Comparison of psychosocial factors over time among HPV+ oropharyngeal cancer and tobacco-related oral cavity cancer patients // *Am J Otolaryngol.* – 2019. – Vol. 40(1). – P. 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.08.010>
7. Mazul A.L., Taylor J.M., Divaris K., Weissler M.C., Brennan P., Anantharaman D., Abedi-Ardekani B., Olshan A.F., Zevallos J.P. Oral health and human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123(1). – P. 71-80. <https://doi.org/10.1002/cncr.30312>
8. Wang F., Zhang H., Xue Y., Wen J., Zhou J., Yang X., Wei J. A systematic investigation of the association between HPV and the clinicopathological parameters and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas // *Cancer Med.* – 2017. – Vol. 6(5). P. 910-917. <https://doi.org/10.1002/cam4.1045>
9. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* – 2021 May. – Vol. 71(3). P. 209-249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
10. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // *Int. J. Cancer.* – 2019. – Vol. 15 (144). – P. 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
11. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сеусенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические материалы) / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИИОуП, 2023. – 434 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylykaydarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. *Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2022 god (statisticheskie i analiticheskie materialy)* / pod red. D.R. Kaidarovoj. – Almaty: KazNIIOiR, 2023. – 434 s. (in Russ./Kaz/En)]. <https://doi.org/10.52532/1-09-2023-1-430>
12. Ahmedin D., Makishev A., Telmanova Z., Turebayev D., Tarzhanova D., Shelestyuk A., Lyust V., Kassenova D., Grigorevskiy V., Igissinova G., Bilyalova Z., Syzdykov N., Muratbekova S., Igissinov N. Hypopharynx Cancer Incidence in Kazakhstan: 2017-2021 // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2023. – Vol.24(12). – P.4043-4051. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.12.4043>
13. Tsushima N., Hayashi R., Shinozaki T., Tomioka T., Okano W., Ikeda M. The role of elective neck dissection for cT4aN0 glottic squamous cell carcinoma // *Jpn J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 49(6). – P. 525-528. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz022>

14. Heng Y., Zhang D., Zhou L., Zhang M., Wu C., Tao L. Assessment and treatment strategies for occult contralateral lymph node metastasis in hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients with ipsilateral node-positive necks // *Oral Oncol.* – 2021. – Vol. 114. – P. 105183. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105183>
15. Molina-Fernández E., Palacios-García J.M., Moreno-Luna R., Herrero-Salado T., Ventura-Díaz J., Sánchez-Gómez S., Vilches-Arenas Á. Survival Analysis in Patients with Laryngeal Cancer: A Retrospective Cohort Study // *Life (Basel).* – 2023. – Vol. 13(2). – P. 295. <https://doi.org/10.3390/life13020295>
16. Taylor K.J., Amdal C.D., Bjordal K., Astrup G.L., Herlofson B.B., Duprez F., Gama R.R., Jacinto A., Hammerlid E., Scricciolo M., Jansen F., Verdonck-de Leeuw I.M., Fanetti G., Guntinas-Lichius O., Inhestern J., Dragan T., Fabian A., Boehm A., Wöhner U., Kiyota N., Krüger M., Bonomo P., Pinto M., Nuyts S., Silva J.C., Stromberger C., Tramacere F., Bushnak A., Perotti P., Plath M., Paderno A., Stempeler N., Kouri M., Singer S. Serious Long-Term Effects of Head and Neck Cancer from the Survivors' Point of View // *Healthcare (Basel).* – 2023. – Vol. 11(6). – P. 906. <https://doi.org/10.3390/healthcare11060906>
17. Megwalu U.C., Sikora A.G. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2014. – Vol. 140(9). P. 855-60. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1671>
18. Osazuwa-Peters N., Simpson M.C., Zhao L., Boakye E.A., Olomukoro S.I., Deshields T., Loux T.M., Varvaes M.A., Schootman M. Suicide risk among cancer survivors: Head and neck versus other cancers // *Cancer.* – 2018. – Vol. 124(20). – P. 4072-4079. <https://doi.org/10.1002/cncr.31675>
19. Vengaloor Thomas T., Nittala M.R., Bhanat E., Albert A.A., Vijayakumar S. Management of Advanced-stage Hypopharyngeal Carcinoma: 25-Year Experience from a Tertiary Care Medical Center // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12(1). – P. e6679. <https://doi.org/10.7759/cureus.6679>
20. Bozec, A.; Culié, D.; Poissonnet, G.; Dassonville, O. Current Role of Total Laryngectomy in the Era of Organ Preservation // *Cancers.* – 2020. – Vol. 12. P. 584. <https://doi.org/10.3390/cancers12030584>
21. Choi Y.S., Park S.G., Song E.K., Cho S.H., Park M.R., Park K.U., Lee K.H., Song I.C., Lee H.J., Jo D.Y., Kim S., Yun H.J. Korean South West Oncology Group (KSWOG) Investigators. Comparison of the therapeutic effects of total laryngectomy and a larynx-preservation approach in patients with T4a laryngeal cancer and thyroid cartilage invasion: A multicenter retrospective review // *Head Neck.* – 2016. – Vol. 38(8). – P. 1271-7. <https://doi.org/10.1002/hed.24438>
22. Oh J., Prisman E., Olson R., Berthelet E., Wu J., Tran E., Bakos B., Kaviani R., Hamilton S.N. Primary organ preservation vs total laryngectomy for T4a larynx cancer // *Head Neck.* – 2019. – Vol. 41(9). P. 3265-3275. <https://doi.org/10.1002/hed.25838>
23. Anschuetz L., Shelan M., Dematté M., Schubert A.D., Giger R., Elicin O. Long-term functional outcome after laryngeal cancer treatment // *Radiat Oncol.* – 2019. – Vol. 14(1). P. 101. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1299-8>
24. Zhang L., Li J., Jia C. The efficacy and safety of radiotherapy combined chemotherapy for laryngeal preservation in advanced laryngeal cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101(46). – P. e31899. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031899>
25. Hemdan A., Abo-Samra M., Moneir W., Salem M.A. Nutritional predictors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A multivariate analytic study in a single institution // *Auris Nasus Larynx.* – 2022. – Vol. 49(3). P. 454-459. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2021.09.005>
26. Chen J., Liang N., Sun C., Zhang L., Yi T., Liao Q., Zhou S. Factors Influencing Postoperative Prognosis in Patients with Hypopharyngeal and Laryngeal Carcinoma // *Ear Nose Throat J.* – 2023. – Vol. 102(12). – P. 794-802. <https://doi.org/10.1177/01455613221142120>
27. Huang Q., Wu Z.H., Zhou L., You Q.J. Survival outcomes and prognostic factors of patients with salvage surgery for hypopharyngeal carcinoma after radiotherapy // *Chinese.* – 2022. – Vol. 57(2). – P. 191-196. <https://doi.org/10.3760/cma.jcn115330-20210318-00136>
28. Visini M., Giger R., Shelan M., Elicin O., Anschuetz L. Predicting Factors for Oncological and Functional Outcome in Hypopharyngeal Cancer // *Laryngoscope.* – 2021. – Vol. 131(5). – P. 1543-E1549. <https://doi.org/10.1002/lary.29186>
29. Sokoya M., Vincent A., Cohn J.E., Kadakia S., Kohlert S., Ducic Y. Comparison of radial forearm free flap and gastric pull-up in pharyngo-oesophageal reconstruction // *Clin Otolaryngol.* – 2019. – Vol. 44(3). – P. 405-407. <https://doi.org/10.1111/coa.13279>
30. Balasubramanian D., Subramaniam N., Rathod P., Murthy S., Sharma M., Mathew J., Thankappan K., Iyer S. Outcomes following pharyngeal reconstruction in total laryngectomy - Institutional experience and review of literature // *Indian J Plast Surg.* – 2018. – Vol. 51(2). – P. 190-195. https://doi.org/10.4103/ijps.IJPS_79_17
31. Kang S.K., Qamar S.N., Tikka T., Milner T.D. Deltopectoral Flap Reconstruction of the Posterior Pharyngeal Wall: A Single Stage Pedicle Flap Alternative Solution to the Free Flap Reconstruction of Circumferential Laryngopharyngeal Defects // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2022. – Vol. 74(3). P. 416-421. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-03019-4>
32. Wang S., Yang X., Peng X., Tang Q., Guo L., Tang X. Efficacy of free anterolateral thigh flap and free jejunum in reconstruction for hypopharyngeal and cervical esophagus // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2022. – Vol. 47(7). – P. 888-894. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210763>
33. De Virgilio A., Iocca O., Di Maio P., Malvezzi L., Pellini R., Mercante G., Spriano G. Head and neck soft tissue reconstruction with anterolateral thigh flaps with various components: Development of an algorithm for flap selection in different clinical scenarios // *Microsurgery.* – 2019. – Vol. 39(7). – P. 590-597. <https://doi.org/10.1002/micr.30495>
34. Yang L., Li W., Zhu J., Zheng Y., Wei B. Application of transverse cervical artery flap in laryngeal function preservation surgery of hypopharyngeal carcinoma // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* – 2022. – Vol. 36(9). P. 1144-1149. Chinese. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.202205020>
35. Lasso J.M., Castellano M., Pinilla C., González-Pozega C., Pérez-Cano R. Circumferential Pharyngoesophageal Reconstruction and Total Larynx Preservation with Extra-anatomical Free Flaps // *Plast Reconstr Surg Glob Open.* – 2018. – Vol. 6(11). – P. 2008. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002008>
36. Larranaga J.J., Boccalatte L.A., Picco P.I., Cavadas D., Figari M.F. Treatment for postchemoradiotherapy hypopharyngeal stenosis: Pharyngoesophageal bypass using an anterolateral thigh flap-A case report // *Microsurgery.* – 2019. – Vol. 39(6). – P. 543-547. <https://doi.org/10.1002/micr.30474>
37. Gasteratos K., Vlachopoulos N., Kokosis G., Goverman J. Efficacy and Safety of Microsurgical Pharyngolaryngeal and Pharyngoesophageal Reconstruction: A Systematic Review of the Literature // *Plast Reconstr Surg Glob Open.* – 2023. – Vol. 11(4). – P. 4958. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000004958>
38. Koh H.K., Tan N.C., Tan B.K., Ooi A.S.H. Comparison of Outcomes of Fasciocutaneous Free Flaps and Jejunal Free Flaps in Pharyngolaryngoesophageal Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Ann Plast Surg.* – 2019. – Vol. 82(6). – P. 646-652. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001776>
39. Piazza C., Bon F.D., Paderno A., Grammatica A., Montalto N., Taglietti V., Nicolai P. Fasciocutaneous free flaps for reconstruction of hypopharyngeal defects // *Laryngoscope.* – 2017. – Vol. 127(12). – P. 2731-2737. <https://doi.org/10.1002/lary.26705>

АНДАТПА

ЖҮКТІ ӘЙЕЛ КӨМЕЙІНІҢ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ ОТАСЫ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Д.Н. Ахмедин^{1,2}, А.Т. Бекишева^{1,2}, И.И. Штефанов^{1,2}, Е.Б. Газизова^{1,2}, А.М. Куканова¹, А.К. Макишев^{1,2}

¹«Астана Медициналық университеті» ҚеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;

²«Көпсалалы медициналық орталық» ШЖҚ МКК, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Жүкті әйелдердегі қатерлі ісік-бұл науқастар мен олардың отбасыларына, сондай-ақ оларға көмек көрсететін медициналық қызметкерлерге әсерін тигізетін өте ауыр клиникалық жағдай. Диагностикалық және терапевтік шешімдер барабар емдеу мен ұрық үшін қауіпті тепе-теңдікті сақтау арқылы қабылдануы керек. Батыс елдерінде жүкті әйелдердің қатерлі ісігі соңғы 30 жылда егде жастағы босанатын әйелдердің көбеюіне байланысты жиі кездеседі. Жүкті әйелдерде жиі кездесетін қатерлі ісіктер-меланома, лимфома, лейкомия, сүт безі, жатыр мойны, аналық без, асқазан-ішек және несеп-жыныс жүйесінің қатерлі ісігі. Бас және мойын ісігі жүкті әйелдерде сирек кездеседі. Астана қаласы әкімдігінің көпсалалы медицина орталығындағы Мемлекеттік клиникалық ауруханада 2017-2023 жылдар аралығында 23 пен 28 жас аралығындағы науқастарда жергілікті асқынған

көмей-жұтқынышақ обырының барлығы 3 жағдайы тіркелді. Бұл мақалада біз жас жүкті әйелде жайылған жалпақ жасушалы гортарингеалды қатерлі ісіктің сирек кездесетін жағдайын сипаттаймыз және жүкті әйелдерде бас және мойын қатерлі ісігінің диагностикасы мен емдеуін талқылаймыз.

Зерттеудің мақсаты – жүкті науқаста көмей-жұтқынышақтың жалпақ жасушалы қатерлі ісігінің клиникалық жағдайын сипаттау.

Әдістері: Клиникалық жағдайдың сипаттамасында Астана қаласы әкімдігінің қосалалы медицина орталығындағы Мемлекеттік клиникалық ауруханада тексеруден, емдеуден және бақылаудан өтіп жатқан, жұтқынышақтың жалпақ жасушалы карцинома-сымен ауыратын жүкті науқастың зертханалық, аспаптық және физикалық зерттеу әдістерінің деректері келтірілген.

Көмейдің қатерлі ісігі диагнозы T4a2NM1 IVa Дисфагия III д. Көмей стенозы. II дәрежелі кахексия. НАПХТ 3 курсы өткізілді. Ларинго-фарингоэктомиа көлеміндегі хирургиялық ота жасалды. Бұл шаралардан кейін бос радиалды кесікті пайдаланып реконструктивті ота жасалып, адьювантты сәулелі ем тағайындалды.

Нәтижелері: Мақалада хирургиялық емнің нәтижелері, соның ішінде гифофаренстің жергілікті дамыған скамозды жасушалық карциномасы үшін ларингофарингоэктомиа берілген. Операциядан кейінгі кезең еш қиындықсыз өтті, науқас операциядан кейін 14 күннен кейін қанағаттанарлық жағдайда шығарылды және адьювантты сәулелік терапияны жалғастырды.

Қорытынды: Қаралаған клиникалық жағдай ларингофарингеалды обырды емдеуге кешенді тәсілдің маңыздылығын көрсетеді, оның ішінде бос фасцио-тері жамылғыларын қолдану арқылы операциядан кейінгі ақауларды тиімді қалпына келтіру.

Түйінді сөздер: көмей-жұтқынышақтың қатерлі ісігі, тері-фасциялық радиалды кесікті пайдаланып қалпына келтіру, радиалды кесік, тері-фасциялық кесік.

ABSTRACT

LARYNGOPHARYNGEAL RECONSTRUCTION IN A PREGNANT WOMAN: A CLINICAL CASE

D.N. Akhmedin^{1,2}, A.T. Bekisheva^{1,2}, I.I. Shtefanov^{1,2}, Y.B. Gazizova^{1,2}, A.M. Kukanova¹, A.K. Makishev^{1,2}

¹«Astana Medical University» NCJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;
²«Multidisciplinary Medical Center» SMI on REM, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Cancer in pregnancy is a very serious clinical condition that seriously affects women and their families, as well as the medical staff who provide care. Diagnostic and therapeutic solutions must balance the appropriate treatment with the risk to the fetus. In developed countries, cancer in pregnant women has become more common over the past 30 years due to an increase in the number of older women giving birth. Melanoma, lymphoma, leukemia, and cancers of the breast, cervix, ovaries, gastrointestinal tract, and genitourinary system are the most common malignant neoplasms in pregnant women. Head and neck cancers are rare in pregnancy. A total of 3 cases of locally advanced laryngopharyngeal cancer were recorded in patients aged 23 to 28 years in 2017-2023 at the State Clinical Hospital of the Akimat of Astana Multidisciplinary Medical Center. This article describes a case of advanced squamous cell carcinoma of the laryngeal region in a young pregnant woman and also discusses the diagnosis and treatment of head and neck cancer in pregnant women.

The study aimed to describe a clinical case of squamous cell carcinoma of the larynx in a pregnant patient.

Methods: The description of a clinical case presents data from laboratory, instrumental, and physical research methods of a pregnant patient with hypopharynx squamous cell carcinoma, who was examined, treated, and followed up at the State Clinical Hospital of the Akimat of Astana Multidisciplinary Medical Center.

The patient was diagnosed with IVA laryngopharyngeal cancer T4aN2cM0. Grade III dysphagia. Laryngeal stenosis. Grade II cachexia" and received three courses of neoadjuvant polychemotherapy. Then, she underwent surgical intervention in the volume of laryngopharyngectomy and reconstructive surgery using a free radial flap and was administered adjuvant external beam radiation therapy.

Results: The article presents the results of laryngopharyngectomy for locally advanced squamous cell carcinoma of the hypopharynx. The postoperative period was without complications, the patient was discharged 14 days after surgery in satisfactory condition and continued adjuvant radiation therapy.

Conclusions: The reviewed clinical case demonstrates the importance of an integrated approach to treating laryngopharyngeal cancer, including effective reconstruction of postoperative defects using free fasciocutaneous flaps.

Keywords: laryngopharyngeal cancer, reconstruction with a cutaneous fascial radial flap, radial flap, cutaneous fascial flap.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Макишев А.К., Ахмедин Д.Н.; научный дизайн – Ахмедин Д.Н., Бекишева А.Т.; исполнение заявленного научного исследования – Ахмедин Д.Н., Газизова Е.Б., Куканова А.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Ахмедин Д.Н., Бекишева А.Т.; создание научной статьи – Ахмедин Д.Н., Куканова А.М., Газизова Е.Б., Макишев А.К.

Сведения об авторах:

Ахмедин Д.Н. (корреспондирующий автор) – ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77018338211, e-mail: darhan_ah@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1343-1681;

Бекишева А.Т. – PhD, доцент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77472942644, e-mail: 19860317@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7292-8033;

Штефанов И.И. – PhD, доцент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77054446119, e-mail: ivan_tern@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-5118-8873;

Газизова Е.Б. – ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77079175474, e-mail: yerkezhan.gazizova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-2976-6347;

Куканова А.М. – PhD-докторант, ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», младший научный сотрудник ЧУ «National Laboratory Astana», Астана, Республика Казахстан, тел. +77002996714, e-mail: kukanova.a@amu.kz, ORCID ID: 0000-0001-6775-2993;

Макишев А.К. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел. +77015225412, e-mail: makishev.a@amu.kz, ORCID ID: 0000-0001-9430-4299.

Адрес для корреспонденции: Ахмедин Д.Н., кафедра онкологии НАО «Медицинский университет Астана», ул. Манаса 17, Астана 010000, Республика Казахстан.

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ БУЖИРОВАНИЕ КАК ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ ПИЩЕВОДА: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

К.У. БАТЫРБЕКОВ¹, А.А. ГАЛИАКБАРОВА¹, А.Т. УАЛИХАНОВ¹

¹ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак пищевода – одна из наиболее агрессивных опухолей пищеварительного тракта, при этом 5-летняя выживаемость составляет всего 10%. Учитывая глобальное старение населения, а, следовательно, увеличение числа пациентов, которые не перенесут хирургическое вмешательство, химиотерапию и облучение, или тот факт, что они не хотят этого, особенно из-за недостатков и сопутствующей патологии, альтернативой являются эндоскопические методы в целях паллиативного лечения.

Цель исследования – доложить о результатах использования дистальных колпачков для бужирования стенозов пищевода при неоперабельном раке пищевода.

Методы: В статье описаны случаи эндоскопического бужирования колпачками у пациентов со стенозирующим неоперабельным раком пищевода, в условиях Национального научного онкологического центра (Астана, Казахстан).

Результаты: Все 5 пациентов были со стенозирующим неоперабельным раком пищевода и эндоскопически установленной перкутанной гастростомой. Все пациенты отказались от приема пищи через гастростому и хотели принимать пищу физиологически перорально с сохранением вкусового восприятия пищи. Сеансы бужирования пищевода дистальными колпачками проводились амбулаторно и без седации, промежутки между сеансами составили от 7 до 20 дней, количество бужирований составило от 4 до 11 сеансов.

Заключение: В нашей клинике бужирование дистальными колпачками успешно используется у пациентов с доброкачественными стриктурами давно и в этой статье мы представляем случаи бужирования у 5 пациентов со злокачественными стенозами. Дальнейшее исследование эффективности бужирования злокачественных стенозов колпачками требует, безусловно, более обширной выборки пациентов и более длительного наблюдения, но мы решили опубликовать свои предварительные результаты, так как первыми в Казахстане начали использовать их у неоперабельных онкологических пациентов. Бужирование как паллиативное лечение при неоперабельном раке пищевода является методом улучшения пассажа пищи и более физиологического приема пищи, который по вкусовым предпочтениям более психологически востребован пациентами в отличие приема пищи через гастростому. Бужирование колпачками представляет собой безопасный метод, так как колпачок Bougie Cap прозрачный и бужирование проходит под визуальным контролем эндоскописта. Такая методика бужирования может быть рекомендована для широкого использования в клиниках как самый безопасный метод бужирования не только при злокачественных стенозах, но и при доброкачественных стриктурах пищевода.

Ключевые слова: стеноз, стриктура, бужирование, паллиативное лечение, рак пищевода.

Введение: Рак пищевода представляет собой одну из наиболее агрессивных опухолей пищеварительного тракта, при этом выживаемость в течение 5 лет составляет всего 10%. В Казахстане за 2022 год выявлено 1108 новых случаев рака пищевода (5,7 на 100000 населения). В структуре онкологических заболеваний у мужчин в Казахстане рак пищевода занимает 9-е место. В структуре смертности рак пищевода в Казахстане занимает 7-е ранговое место, и число умерших от рака пищевода в 2022 году составило 612 случаев. В структуре смертности мужчин от рака, рак пищевода находится на 4-м месте с долей 5,7% в 2022 году [1].

В течение последних трех десятилетий во всем мире наблюдался рост заболеваемости раком пищевода, в настоящее время ежегодно диагностируется около 400 000 новых случаев рака пищевода. Это восьмая по значимости причина заболеваемости раком и шестая по значимости причина смерти от рака в целом. Принимая во внимание глобальное старение населения и, следовательно, увеличение числа пациентов, которые не перенесут хирургическое вмешательство, химиотерапию и облучение, или тот факт, что они не хотят

этого, особенно из-за побочных эффектов и сопутствующих патологий, альтернативой являются эндоскопические методы в целях паллиативного лечения [2, 3].

По меньшей мере у половины пациентов с раком пищевода нет надежды на излечение из-за прогрессирующей регионарной злокачественной инвазии (Т3-4, N+, M+) без ответа на химио- и лучевую терапию, плохого состояния пациентов до операции или системного метастазирования. Низкая ожидаемая продолжительность жизни не оправдывает рискованных медицинских процедур, цель паллиативной терапии состоит в улучшении качества жизни путем устранения дисфагии (восстановления перорального питания), которая представляет собой наиболее распространенное осложнение рака пищевода. Для лечения дисфагии, которая является основной целью паллиативной помощи, могут использоваться эндоскопические методы [4, 5].

Любой стеноз пищевода доброкачественной или злокачественной природы можно дилатировать с помощью полимерных бужей по струне-проводнику или с помощью нового девайса (для Казахстана) дистальными прозрачными колпачками Bougie Cap (Ovesco,

Германия). В ТОО «Национальный научный онкологический центр» (ННОЦ, Астана, Казахстан) достаточно успешно применяются оба метода бужирования, но с 2022 года мы преимущественно используем дистальные колпачки. Они безопаснее бужей с проводником, поскольку позволяют визуальнo контролировать процедуру с помощью эндоскопа.

Колпачок Bougie Cap позволяет осуществлять прямой визуальный контроль во время дилатации, поэто-

му натяжение ткани видно при прохождении стеноза с помощью колпачка, что позволяет избежать чрезмерного растяжения. Кроме того, время процедуры сокращается за счет меньшей замены инструмента. Оценка может быть проведена непосредственно после бужирования благодаря визуализации, достигаемой с помощью прозрачного колпачка Bougie Cap (рисунок 1). Колпачки доступны в различных размерах (Ø 10-12-14-16 мм) и легко крепятся к дистальному концу эндоскопа.

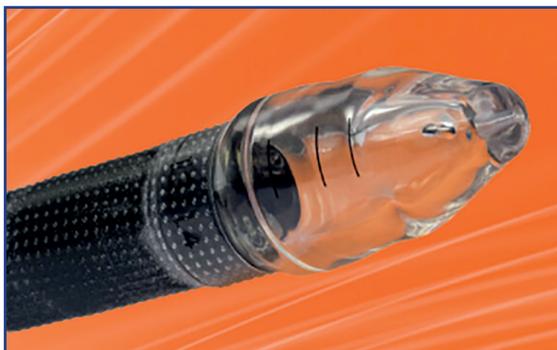


Рисунок 1 – Дистальный колпачок Bougie Cap для бужирования стенозов и стриктур пищевода

Дистальный конец колпачка имеет три отверстия: два из них (боковые) для вдувания и всасывания воздуха и одно (центральное) для введения направляющей

струны. В упаковке 3 одноразовых колпачка. Колпачки имеются как для ультратонких гастроскопов, так и для стандартных эндоскопов (рисунок 2).



Рисунок 2 – Виды и размеры дистальных колпачков на эндоскоп для проведения бужирования

Цель исследования – доложить о результатах использования дистальных колпачков для бужирования стенозов пищевода при неоперабельном раке пищевода.

Материалы и методы: В условиях центра экспертной эндоскопии ННОЦ эндоскопическое бужирование дистальным колпачком было проведено 5 пациентам со стенозирующим неоперабельным раком пищевода.

Все пациенты первоначально были госпитализированы в стационар для эндоскопически ассистированной установки перкутанной гастростомы, так как рак пищевода у этих пациентов был признан неоперабельным и для кормления была выбрана менее финансово-затратная гастростома. Для улучшения пассажа пищи через пищевод всем пациентам было показано стентирование или же установка гастростомы для улучшения нутритивного статуса.

Всем пациентам были установлены перкутанные гастростомы с эндоскопической ассистенцией и предва-

рительным бужированием стенозированного опухоли просвета пищевода. Бужирование пациентам проводилось в амбулаторных условиях и без седации, с последовательным использованием дистальных колпачков для эндоскопа Bougie Cap 12, 14, 16 мм (рисунок 3).

Седация пациентов для проведения бужирования не требовалась, так как процедура по длительности сопоставима с обычной рутинной гастроскопией и сопровождается легким дискомфортом без выраженного болевого синдрома. Документального (рентгенологического контроля) подтверждения успешности бужирования дистальными колпачками не требовалось, так как успешность бужирования визуальнo видна во время самой процедуры через прозрачный дистальный колпачок. Также для контроля достаточно попросить пациента выпить стакан воды, и чувство свободного пассажа воды через пищевод в полость желудка дает пациенту и врачу осознать клиническую эффективность процедуры бужирования.

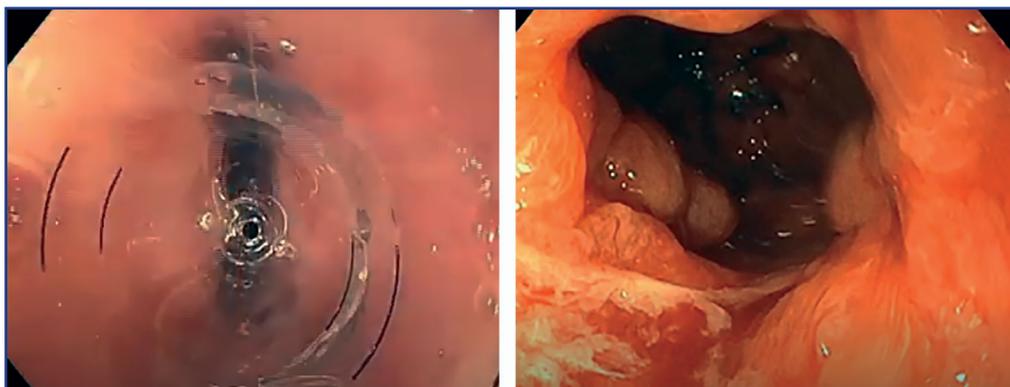


Рисунок 3 – Эндоскопическая картина при бужировании дистальным колпачком. Визуальный контроль при бужировании проводится через прозрачный полимерный колпачок

Клинический случай №1. Пациент Г., 63 лет, житель г. Астана, при поступлении предъявлял жалобы на затруднение при прохождении твердой и жидкой пищи.

Диагностика: Выставлен диагноз: Кардиоэзофагальный рак желудка St IV cT3NxM0, Mts поражение печени, дисфагия 2-3 степени.

Лечение: Учитывая возраст и низкий ECOG статус, решением мультидисциплинарной группы пациенту рекомендовано проведение симптоматической терапии по месту жительства, установка эндоскопического стента или перкутанной гастростомы. На гастроскопии опухолевый стеноз локализовался в средней трети пищевода, протяженность поражения была примерно 5,0 см, с сужением просвета минимально до 0,5 см. В стационаре была установлена гастростома, но после выписки пациент настаивал на более физиологичном пероральном приеме пищи и далее в амбулаторных условиях проводились сеансы бужирования просвета пищевода дистальными колпачками для эндоскопа Bougie Cap 12, 14, 16 мм (рисунок 3).

Результаты: Бужирование проведено 5 раз с промежутками от 10 до 20 дней, промежутки времени между сеансами бужирования зависели от нарастания дисфагии и при значительном ухудшении пассажа пищи пациент самостоятельно приезжал в клинику без предварительной записи.

Клинический случай №2. Пациент Р. 60 лет, житель г. Косшы, при поступлении предъявлял жалобы на затрудненное прохождение густой и жидкой пищи.

Диагностика: Выставлен диагноз: рак нижней трети пищевода T2NxM0 St. II., состояние после дистанционной лучевой терапии, рецидив, дисфагия 2-3 степени. Морфологический диагноз: плоскоклеточная карцинома пищевода. На гастроскопии выявлен опухолевый стеноз пищевода в нижней трети до 0,3 см, протяженностью 6,5 см по шкале эндоскопа.

Лечение: Учитывая тяжелую легочную патологию в виде идиопатического альвеолита, дыхательную недостаточность 1 степени, высокий риск развития тяжелых легочных осложнений после операции вплоть до летального исхода, в оперативном лечении пациенту отказано и рекомендованы курсы паллиативной лучевой терапии и установка перкутанной гастростомы. Однако пациент отказался от приема пищи через гастростому и по настоянию пациента проводились сеансы бужирования пищевода дистальными колпачками Bougie Cap 12, 14, 16 мм.

Результаты: Всего проведено 11 сеансов бужирования в течение 5 месяцев до летального исхода.

Клинический случай №3. Пациент М., 47 лет, житель г. Астана, при поступлении жаловался на затрудненное прохождение твердой и мягкой пищи, снижение веса на 12 кг, общую слабость.

Диагностика: Выставлен диагноз: Рак желудка T4NxM1 - St. IV, канцероматоз брюшной полости, асцит, дисфагия 2-3 степени. Морфологический диагноз: перстневидноклеточный рак. При первичной гастроскопии выявлен стеноз до 0,3 см с протяженностью до 4,5 см по шкале эндоскопа.

Лечение: Учитывая опухолевый стеноз пищевода, субтотальное поражение желудка и выраженную нутритивную недостаточность, решено установить лечебную энтеростому с целью адекватного питания. Аналогично двум первым пациентам, отказался от питания через гастростому и настоял на сеансах бужирования, чтобы принимать пищу перорально и для физиологичного вкусового восприятия пищи.

Результаты: Проведено 8 сеансов бужирования в течение 3 месяцев до летального исхода от осложнений основного заболевания.

Клинический случай №4. Пациент Ж., 69 лет, житель г. Караганда. Жалобы при поступлении на затрудненное прохождение твердой пищи.

Диагностика: Выставлен диагноз: Рак нижней трети пищевода. St. II. T2NxM0, состояние после фотодинамической терапии, хроническая ишемическая болезнь сердца. Морфологический диагноз: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак пищевода (G2) с распадом. На гастроскопии выявлен опухолевый стеноз нижней трети пищевода до 0,3 см, с протяженностью до 7,0 см по шкале эндоскопа.

Лечение: Учитывая тяжелую сопутствующую патологию в виде хронической ишемической болезни сердца с сердечно-сосудистой недостаточностью, пациенту отказано в оперативном лечении и химиотерапии, рекомендована установка перкутанной гастростомы или стентирование пищевода. Аналогично трем первым пациентам, отказался от питания через гастростому и настоял на сеансах бужирования, чтобы принимать пищу перорально и для физиологичного вкусового восприятия пищи.

Результаты: Проведено 4 сеанса бужирования в течение 2 месяцев до летального исхода от осложнений основного заболевания.

Клинический случай №5. Пациент Е., 58 лет, житель Акмолинской области. При поступлении жаловался на умеренные боли в области эпигастрии, затрудненное прохождение твёрдой и мягкой пищи, потерю веса на 20 кг за 6 месяцев, общую слабость.

Диагностика: Выставлен диагноз: рак средней трети пищевода Т3NxM0 St II, дисфагия 3-4 степени, ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз. Морфологический диагноз: высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак пищевода(G1). На гастроскопии выявлен опухолевый стеноз средней трети пищевода до 0,2 см на протяжении 5,5 см по шкале эндоскопа.

Лечение: Ввиду наличия тяжелой сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, пациенту отказано в проведении оперативного лечения, рекомендована установка перкутанной гастростомы. На первой неделе после установки гастростомы пациент отказался от питания через гастростому и настоял на сеансах бужирования, чтобы принимать пищу перорально и для физиологического вкусового восприятия пищи.

Результаты: Проведено 6 сеансов бужирования в течение 3 месяцев до летального исхода от осложнений основного заболевания.

Результаты:

Согласно данным таблицы 1, 4 из 5 пациентов с неоперабельным стенозирующим раком пищевода были мужского пола. Возраст пациентов варьировал от 47 до 69 лет. Четыре пациента были жителями г. Астана и его окрестностей и только один пациент был иногородним. Все пациенты при первичном обращении были с 3-й степенью дисфагии, с затруднением прохождения жидкостей, что соответствовало 3 или 4 степени стеноза пищевода (0-3-5 мм просвета). Преимущественно опухоль пищевода локализовалась в средней трети пищевода. Протяженность опухолевого стеноза пищевода была минимально от 4,5 см и максимально до 7,0 см по шкале эндоскопа. Количество сеансов бужирования варьировало от 4 до 11 раз. Бужирование проводилось с последовательной заменой колпачков на 12, 14 и 16 мм, тем самым суженный просвет пищевода дилатировался до 16 мм максимально, что было достаточным для свободного пассажа густой и твердой пищи. Промежутки между бужированиями пищевода зависели от степени нарастания дисфагии у пациента и минимально занимали 7 дней и максимально доходили до 20 дней.

Таблица 1 – Характеристики пациентов

№	Пол	Город	Возраст	Локализация	Степень дисфагии	Протяженность	Количество сеансов бужирования
1	Муж.	Астана	63	Средняя треть	3	5,0 см	5 раз
2	Муж.	Косшы	60	Средняя треть	3	6,5 см	11 раз
3	Муж.	Астана	47	Средняя треть	3	4,5 см	8 раз
4	Муж.	Караганда	69	Нижняя треть	3	7,0 см	4 раза
5	Жен.	Акмолинская область	58	Средняя треть	3	5,5 см	6 раз

Обсуждение: Bougie Cap – относительно новое приспособление, специально разработанное для бужирования стенозов пищевода и желудка. Первые публикации об использовании этого приспособления в зарубежной литературе датированы 2018 годом. В зарубежной литературе имеются публикации, описывающие опыт использования Bougie Cap при стриктурах после лучевой терапии или эозинофильного эзофагита, а также при рубцовых стенозах пищевода, но нет ни одной публикации, описывающей опыт бужирования этим приспособлением при злокачественных стенозах. Что касается Казахстана, то в эндоскопическом отделении ННОЦ это приспособление начали использовать одними из первых в стране с 2022 года, и за этот короткий промежуток нами уже накоплен опыт применения этих колпачков для бужирования при доброкачественных стриктурах пищевода, а также злокачественных опухолевых стенозах пищевода.

В настоящее время тариф, оплачиваемый ФОМСом по пакету ГОМП/ОСМС за пролеченные случаи по коду «Устранение стриктуры пищевода», очень низок и не покрывает всех расходов на дорогостоящие расходные материалы, поэтому онкологические клиники вынуждены экономить на закупке ИМН и в отдельных случаях пациент должен оплачивать стенты из своего кармана. Поэтому у пациентов со стенозирующим раком пищевода единственным вариантом лечения в стационаре за счет бюджета становится установка гастростомы, которая для клиники обходится всего в 69 тысяч тенге. И учитывая выше сказанное, все пять пациентов отказались от установки пищеводного само-

расправляющегося стента минимальной стоимостью в 380 тысяч тенге в пользу перкутанной гастростомы, так как оплату стента пришлось бы оплачивать самому пациенту или его родственникам. Вследствие этого всем пятерым пациентам были установлены перкутанные гастростомы с эндоскопической ассистенцией и предварительным бужированием стенозированного опухолю просвета пищевода. В скором времени после установки гастростомы пациенты неохотно пользовались приемом пищи через гастростому и сохраняли пероральный прием пищи, так как стенозированный участок пищевода был дилатирован при установке гастростомы. В дальнейшем при повторном нарастании симптомов дисфагии пациенты обращались амбулаторно для повторных сеансов бужирования пищевода. Все пять пациентов отказались от приема пищи через гастростому и хотели принимать пищу физиологически перорально с сохранением вкусового восприятия пищи до последних дней жизни.

Заключение: В условиях ННОЦ бужирование дистальными колпачками рутинно и успешно используется у пациентов с доброкачественными стриктурами достаточно давно и в этой статье мы представляем случаи бужирования у 5 пациентов со злокачественными стенозами. Дальнейшее исследование эффективности бужирования злокачественных стенозов дистальными колпачками требует, безусловно, более обширной выборки пациентов и более длительного наблюдения, но мы решили опубликовать свои предварительные результаты, так как первыми в Казахстане начали использовать их у не-

операбельных онкологических пациентов. Эндоскопическое бужирование бужами или же дистальными колпачками как паллиативное лечение при неоперабельном раке пищевода является методом улучшения пассажа пищи и более физиологичного приема пищи, который по вкусовым предпочтениям и более психологически востребован пациентами в отличие приема пищи через гастростому. Эндоскопическое бужирование дистальными колпачками Bougie Cap представляет собой более безопасный метод чем бужирование по струне-проводнику полимерными бужами, так как колпачок Bougie Cap прозрачный и бужирование проходит под визуальным контролем врача-эндоскописта. Такая методика бужирования дистальными колпачками Bougie Cap, по нашему опыту, может быть рекомендована для широкого использования в клиниках Республики Казахстан как самый безопасный метод бужирования не только при злокачественных стенозах, но и при доброкачественных стриктурах пищевода.

Список использованных источников:

1. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические материалы) / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИИОУР, 2023. – 430 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2022god» (statisticheskie i analiticheskie materialy) / pod red. D.R. Kajdarovoj. – Almaty: KazNIIOiR, 2023. – 430 s. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.52532/1-09-2023-1-430>
2. Mocanu A., Bârla R., Hoara P., Constantinoiu S. Endoscopic palliation of advanced esophageal cancer // J. Med. Life. – 2015. – Vol. 8(2). – P. 193-201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392091/>
3. Ramakrishnaiah V.P.N., Malage S., Sreenath G.S., Kotlapati S., Cyriac S. Palliation of Dysphagia in Carcinoma Esophagus // Clin. Med. Insights Gastroenterol. – 2016. – Vol. 9. – P. 11-23. <https://doi.org/10.4137/CGast.S30303>
4. Zhao D., Shahbahrami K., Fernando H.C. Endoscopic palliation of esophageal cancer: a narrative review apart from stenting // Ann. Esophagus. – 2023. – Vol. 6. <https://doi.org/10.21037/aoe-21-51>
5. Yano T., Sunakawa H., Nakajo K., Kadota T., Yoda Y. Endoscopic management of patients with esophageal stricture in the oncology practice: a narrative review // Ann. Esophagus. – Vol. 4. <https://doi.org/10.21037/aoe-20-91>

АНДАТПА

ЕРТЕ КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ АРНАЛҒАН ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ЕМДЕУ: ЖАҒДАЙЛАР СЕРИЯСЫ

Қ. Батырбеков¹, А. Галияқбарова¹, А. Уәлиханов¹

¹«Ұлттық онкологиялық зерттеу орталығы» ЖШС, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Өңеш қатерлі ісігі, ас қорыту жолындағы ең агрессивті ісіктердің бірі, 5 жылдық өмір сүру деңгейі небәрі 10% құрайды. Халықтың жаһандық қартаюын, демек, хирургиялық араласудан, химиотерапиядан және сәулеленуден өтпейтін пациенттер санының көбеюін немесе оны қаламайтындығын ескере отырып, әсіресе кемшіліктер мен ілеспе патологияға байланысты паллиативті емдеуге арналған эндоскопиялық әдістер балама болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – өңештің жұмыс істемейтін қатерлі ісігі кезінде өңеш стенозын бужирлеу үшін дистальды қақпақтарды қолдану нәтижелері туралы есеп беру.

Әдістері: мақалада ұлттық ғылыми онкологиялық орталық (Астана, Қазақстан) жағдайында өңештің стеноздайтын жұмыс істемейтін қатерлі ісігі бар пациенттерде қақпақтармен эндоскопиялық бужирлеу жағдайлары сипатталған.

Нәтижелері: Барлық 5 пациентте өңештің стенозды жұмыс істемейтін қатерлі ісігі және эндоскопиялық түрде орнатылған перкутанды гастростомы болды. Барлық пациенттер гастростомы арқылы тамақтанудан бас тартты және тағамның дәмін сақтай отырып, физиологиялық ауызша тамақтанғысы келді. Өңешті дистальды қақпақтармен сүмбілеу сеанстары амбулаториялық және седациясыз өткізілді, сеанстар арасындағы алашақтықтар 7-ден 20 күнге дейін, сүмбілеу саны 4-тен 11-ге дейін болды.

Қорытынды: Біздің клиникада дистальды қақпақты сүмбілеу ұзақ уақыт бойы қатерсіз стриктурасы бар науқастарда сәтті қолданылып келеді және осы мақалада біз қатерлі стенозы бар 5 пациенттің сүмбілеу жағдайларын ұсынамыз. Қатерлі стеноздарды қақпақтармен сүмбілеудің тиімділігін одан әрі зерттеу, әрине, пациенттердің неғұрлым ауқымды үлгісін және ұзағырақ бақылауды талап етеді, бірақ біз өзіміздің алдын ала нәтижелерімізді жариялауды ұйғардық, өйткені Қазақстанда бірінші болып оларды онкологиялық пациенттерде пайдалана бастадық. Өңештің жұмыс істемейтін қатерлі ісігі үшін паллиативті емдеу ретінде сүмбілеу-бұл гастростомы арқылы тамақтанудан айырмашылығы, пациенттердің талғамына қарай психологиялық тұрғыдан сұранысқа ие тағамның отуын және физиологиялық тамақтануды жақсарту әдісі. Қақпақты сүмбілеу қауіпсіз әдіс болып табылады, өйткені қақпақты мөлдір және сүмбілеу эндоскопистің визуалды бақылауымен өтеді. Мұнда сүмбілеу әдісін клиникаларда кеңінен қолдану үшін тек қатерлі стеноздарда ғана емес, сонымен қатар өңештің қатерсіз стриктураларында да сүмбілеудің ең қауіпсіз әдісі ретінде ұсынуға болады.

Түйінді сөздер: стеноз, құрылым, сүмбілеу, паллиативті көмек, өңеш қатерлі ісігі.

ABSTRACT

ENDOSCOPIC BOUGIENAGE AS PALLIATIVE TREATMENT FOR INOPERABLE ESOPHAGEAL CANCER: A CASE SERIES

K. Bатырбеков¹, A. Gалияқбарова¹, A. Uалиханов¹

¹«National Research Oncology Center» LLP, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Esophageal cancer is one of the most aggressive tumors of the digestive tract, with a 5-year survival rate of only 10%. Given the global aging of the population and consequently the increase in the number of patients who will not undergo surgery, chemotherapy, and radiation, or the fact that they do not want it, especially due to deficiencies and concomitant pathology, endoscopic methods for palliative treatment are an alternative.

The article aimed to report the results using distal caps to treat esophageal stenosis in inoperable esophageal cancer.

Methods: The article describes cases of endoscopic cap bougienage in patients with inoperable cancerous esophageal stenosis at the National Scientific Cancer Center (Astana, Kazakhstan).

Results: All 5 patients had inoperable cancerous esophageal stenosis and endoscopically installed percutaneous gastrostomy. All patients refused to eat through gastrostomy and wanted to take food physiologically orally while preserving the perception of food taste. Sessions of distal esophageal bougienage with distal caps were performed outpatiently and without sedation; the intervals between sessions ranged from 7 to 20 days and the number of bougees ranged from 4 to 11.

Conclusions In our clinic, distal cap bougienage has been successfully used in patients with benign strictures for a long time, and in this article we present cases of bougienage in 5 patients with malignant stenoses. Further investigation of the effectiveness of cap bougienage of malignant stenoses requires a more extensive sample of patients and longer follow-ups. However, we decided to publish our preliminary results since we were the first in Kazakhstan to use them in inoperable cancer patients. Bougie, as a palliative treatment for inoperable esophageal cancer, is a method to improve food passage and a more physiological meal, which, according to taste preferences, is more psychologically demanded by patients, compared to eating through gastrostomy. Bougie caps are a safe method since the Bougie Cap is transparent and the bougie is performed under the visual supervision of an endoscopist. This bougie technique can be recommended for widespread use in clinics as the safest bougie method not only for malignant stenoses but also for benign strictures of the esophagus.

Keywords: stenosis, stricture, bougienage, palliation, esophageal cancer.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Батырбеков К.; научный дизайн – Батырбеков К., Галиакбарова А.; исполнение заявленного научного исследования – Галиакбарова А., Уалиханов А.Т.; интерпретация заявленного научного исследования – Батырбеков К.; создание научной статьи – Батырбеков К.

Сведения об авторах:

Батырбеков К.У. (корреспондирующий автор) – PhD, руководитель Центра экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии, ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан, тел: +77074744980, e-mail: dr.kanat77@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4837-0775;

Галиакбарова А.А. – врач-эндоскопист Центра экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии, ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан, тел: +77072676316, e-mail: ainura-endo@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9588-0025;

Уалиханов А.Т. – врач-эндоскопист Центра экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии, ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан, тел: +77055113069, e-mail: assetmed@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6865-3006.

Адрес для корреспонденции: Батырбеков К., Национальный научный онкологический центр, ул. Керей Жанибек хандар 3, г. Астана 020000, Республика Казахстан.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДИССЕМНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЭКСПРЕССИЕЙ HER2 В КазНИИОиР: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.Р. КАЙДАРОВА^{1,2}, М.С. ДМИТРЕНКО¹, К.К. СМАГУЛОВА^{1,2}, С.Н. ҚАЛДАРБЕКОВ¹

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Отдаленные результаты лечения Her2neu положительного метастатического рака молочной железы (РМЖ), благодаря доступу к инновационным лекарственным препаратам к лечению пациентов, улучшаются.

Цель исследования – продемонстрировать первый опыт лечения препаратом трастузумаб дерукстекам пациентки с прогрессирующим диссеминированным гормон-позитивным РМЖ с экспрессией HER2 (3+) и исчерпанными возможностями эффективного лекарственного лечения.

Методы: Описан клинический случай пациентки 1977 г.р. с диагнозом: «РМЖ St IV (T1N1M1), инвазивно-потоковая карцинома. Иммуногистохимический люминальный подтип «В» с экспрессией Her2neu (3+). Метастатическое поражение костей скелета с болевым синдромом, легких, печени и лимфоузлов аксиллярной, парастернальной, парамедиастинальной зон».

Пациентка получала лечение в Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии (Алматы, Республика Казахстан). С июня 2023 года была начата терапия конъюгатом моноклонального антитела – трастузумабом дерукстекамом. Эффект применения в 5 линии терапии оценивался по шкале RECIST 1.1 до начала лечения и в процессе него. По RECIST 1.1 имелись таргетные поражения: конгломерат гиперплазированных подмышечных лимфоузлов справа размером 1,6 см, парастернальный лимфоузел – 1,6 см, образование в паренхиме S8 нижней доли левого легкого – 1,3 см, образования (n=2) в паренхиме S2 левой доли печени – 1,8 см и 3,6 см. Нетаргетное поражение: гиперплазированные лимфоузлы парамедиастинальной группы SLD 9,9 см.

Результаты: В результате проведенного лечения полностью купирован болевой синдром. По шкале RECIST 1.1 в апреле 2024 года после 11 курсов терапии имелись таргетные поражения: размер конгломерата гиперплазированных подмышечных лимфоузлов справа уменьшился до 1,0 см, образование в паренхиме S8 нижней доли левого легкого в размерах увеличилось до 2,7 см, парастернальный лимфоузел не визуализировался, образования (n=2) в паренхиме S2 левой доли печени достигали 1,6 см и 2,7 см. Нетаргетное поражение: гиперплазированные лимфоузлы парамедиастинальной группы не визуализировались.

Заключение: Согласно данным клинического исследования (DESTINY-Breast02), применение конъюгата моноклонального антитела (antibody-drug conjugate, ADC) демонстрирует преимущества в отношении объективного ответа и времени без прогрессирования у пациентов, ранее получавших трастузумаб и препарат из группы таксанов.

Ключевые слова: конъюгат моноклонального антитела (antibody-drug conjugate, ADC), шкала RECIST 1.1., экспрессия HER2 (3+).

Введение: Во всем мире и в Республике Казахстан (РК) рак молочной железы (РМЖ) остается на первом месте в структуре заболеваемости и занимает одно из лидирующих мест в структуре смертности от онкологических заболеваний. Согласно статистическим данным, в 2022 году в Республике Казахстан выявлено 5171 новых случаев РМЖ. Из них около 14% пациентов имели распространенные стадии (III-IV ст.) на момент установки диагноза [1]. Стоит отметить, что в последние несколько лет наблюдается снижение динамики смертности от РМЖ. Пятилетняя выживаемость, благодаря мультимодальному подходу к лечению пациентов, ранней диагностике и успешно внедренным программам скрининга во всех регионах РК, увеличивается. Это связано с улучшением доступа к инновационным высокоэффективным лекарственным препаратам.

Во всем мире молекулярно-генетические характеристики опухолей молочной железы определяют стратегию терапии для каждой отдельной пациентки. Известно, что каждая пятая пациентка имеет HER2-позитивный статус опухоли [2]. В целом, эта форма РМЖ характеризуется агрессивным течением заболевания, более низкими пока-

зателями выживаемости, сложным клиническим течением. HER2-позитивный РМЖ в большинстве случаев характеризуется более высокой частотой поражения лимфоузлов, частым поражением центральной нервной системы, лимфоваскулярной инвазией и более частой инвазией в протоки по сравнению с другими подтипами РМЖ [3].

Основой терапии на сегодняшний день является применение анти-HER2 препаратов и их комбинаций. Это включает в себя моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы, а также так называемые «конъюгаты» – препараты, представляющие собой моноклональное антитело с прикрепленным к нему цитостатиком с использованием линкера (связывающего «мостика»).

Трастузумаб дерукстекам представляет собой конъюгат антитела с лекарственным средством, который содержит гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина IgG1 к рецептору HER2 с такой же аминокислотной последовательностью, как и трастузумаб, ковалентно связанный с производным экзатекана – ингибитором топоизомеразы I через расщепляемый линкер на основе тетрапептида [4].

Цель исследования – продемонстрировать первый опыт эффективного лечения препаратом трастузумаб дерукстекан пациентки с прогрессирующим диссеминированным гормон-позитивным РМЖ с экспрессией HER2 (3+) и исчерпанными возможностями эффективного лекарственного лечения.

Материалы и Методы: В статье описан клинический случай пациентки 1977 г.р. (на момент обращения – 44 года) с диагнозом: «РМЖ St IV (T1N1M1), инвазивно-потоковая карцинома. Иммуногистохимический люминальный подтип «В» с экспрессией Her2neu (3+). Метастатическое поражение костей скелета с болевым синдромом, легких, печени и лимфоузлов аксиллярной, парастернальной, парамедиастинальной зон». Пациентка получала лечение в Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии (Алматы, Республика Казахстан).

Информация о пациенте: Пациентка обратилась к маммологу в мае 2021 года с жалобами на болезненность и наличие опухоли в правой молочной железе, боли в костях скелета. Планомерно назначено проведение инструментальных и лабораторных обследований для оценки распространенности процесса и решения вопроса тактики лечения. После проведенных инструментальных обследований: на маммографии в июне 2021 года было выявлено образование правой молочной железы, узловатая форма, мультифокальный рост BI-RADS VI, по данным ПЭТ/КТ от июля 2021 года отмечается образование нижневнутреннего квадранта правой молочной железы с высоким патологическим метаболизмом, метастатическое поражение костей скелета (в Th12, в 4 правом ребре, в левой лопатке, в нижнем челюсти слева) и легких. ИГХ (Израиль) от 12.07.21 года: РЭ - положительно 2,8/3. РП - отрицательно. Her2/neo - (2+), Ki67 -20%. FISH(CLI) от 22.07.2021 года: Her2/neo-(3+). Изменение генома PIK3CA p.(Q546E) c.1636C>G (Аллельная частота: 56,56%). Решением консилиума была начата терапия I линии по схеме Taxol+ Herceptin + Perjeta + в процессе бисфосфонат-терапии (7 курсов). В динамике по данным ПЭТ/КТ в октябре 2021 года, в сравнении стабилизация процесса. Через 6 месяцев от начала терапии зарегистрировано прогрессирование со стороны метастатических очагов в костях скелета, легких, появление депозитов в печени,

лимфаденопатия медиастинальных, подмышечных, ректопекторальных лимфоузлов, снижение метаболизма в образовании правой молочной железы.

С ноября 2021 года была начата терапия II линии трастузумабом эмтанзином (6 курсов). После терапии имелся такой побочный эффект, как повышение печеночных трансаминаз до 300; проводилась гепатопротекторная коррекция. Результат лечения оценивался как прогрессирующее процесса.

С мая 2022 года, в связи с прогрессированием болезни, больная получала III линию терапии по схеме Гемцитабин + Трастузумаб + Золедроновая кислота. Эффект лечения был оценен как стабилизация опухолевого процесса с дальнейшим назначением противоопухолевой антиэстрогенной нестероидной терапии. Ремиссия составила 6 месяцев.

В марте 2023 года на фоне очередного прогрессирования заболевания начата терапия IV линии ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) + ингибиторы ароматазы в течение 2 месяцев. В связи с выраженным эметическим синдромом и непереносимостью было решено отменить прием препаратов.

Клинические данные: Локально: при осмотре молочные железы асимметричные, в правой молочной железе кожа не изменена, в центральной зоне на 12-15 ч – образование неправильной формы, размерами около 42x28x34 мм. Левая молочная железа – без особенностей.

Диагностика: В июне 2023 года на начальном этапе терапии конъюгатом моноклонального антитела (antibody-drug conjugate, ADC) – трастузумаб деруксетан – была проведена адекватная инструментальная диагностика. Эффект применения в V линии терапии оценивался по шкале RECIST 1:1 до начала лечения и в процессе него. Оценка эффективности лечения по шкале RECIST 1.1, таргетные поражения: конгломерат гиперплазированных подмышечных лимфоузлов справа размером до 1,6 см, парастернальный лимфоузел размером 1,6 см, образование в паренхиме S8 нижней доли левого легкого с максимальным диаметром 1,3 см, образования (n=2) в паренхиме S2 левой доли печени размерами 1,8 см и 3,6 см. Нетаргетное поражение: Гиперплазированные лимфоузлы парамедиастинальной группы SLD 9,9 см (рисунок 1).

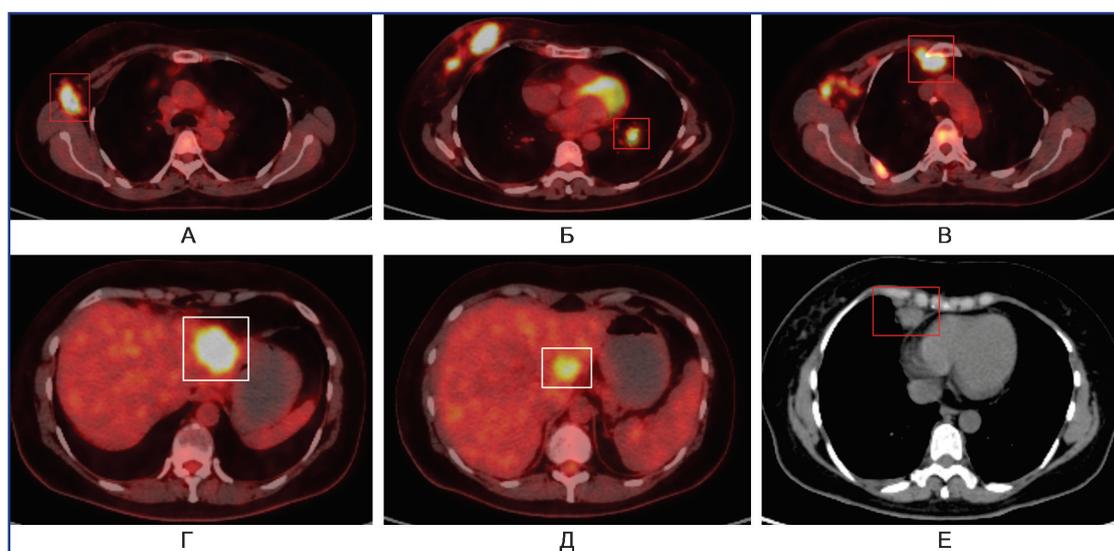


Рисунок 1 – Оценка эффективности лечения по шкале RECIST 1.1. до начала терапии трастузумабом дерукстеканом, таргетные поражения: А – конгломерат гиперплазированных подмышечных лимфоузлов справа размером до 1,6 см; Б – образование в паренхиме S8 нижней доли левого легкого с максимальным диаметром 1,3 см; В – парастернальный лимфоузел с коротким размером 1,6 см; Г и Д – образования (n=2) в паренхиме S2 левой доли печени с максимальными размерами 1,8 см и 2,6 см; Е – нетаргетное поражение: гиперплазированные лимфоузлы парамедиастинальной группы SLD 9,9 см

Лечение: Пациентке было проведено 11 курсов ADC – трастузумаба дерукстекана – из расчета 5,4 мг/кг, разовая доза 300 мг. Результатом терапии стало купирование болевого синдрома со стороны костей скелета без использования анальгетиков после трехкратного введения препарата.

Результаты: По шкале оценки эффективности лечения RECIST 1.1 в сентябре 2023 года после 4 курсов терапии имелись таргетные поражения: размер конгломерата

гиперплазированных подмышечных лимфоузлов справа уменьшился до 1,4 см, размер образования в паренхиме S8 нижней доли левого легкого несколько увеличился до 1,6 см, парастеральный лимфоузел с коротким размером 0,6 см, образования (n=2) в паренхиме S2 левой доли печени, максимальными размерами 2,9 см и 3,0 см. Нетаргетные поражения: Гиперплазированные лимфоузлы парамедиастинальной группы уменьшились в размерах 9,5 см (рисунок 2).

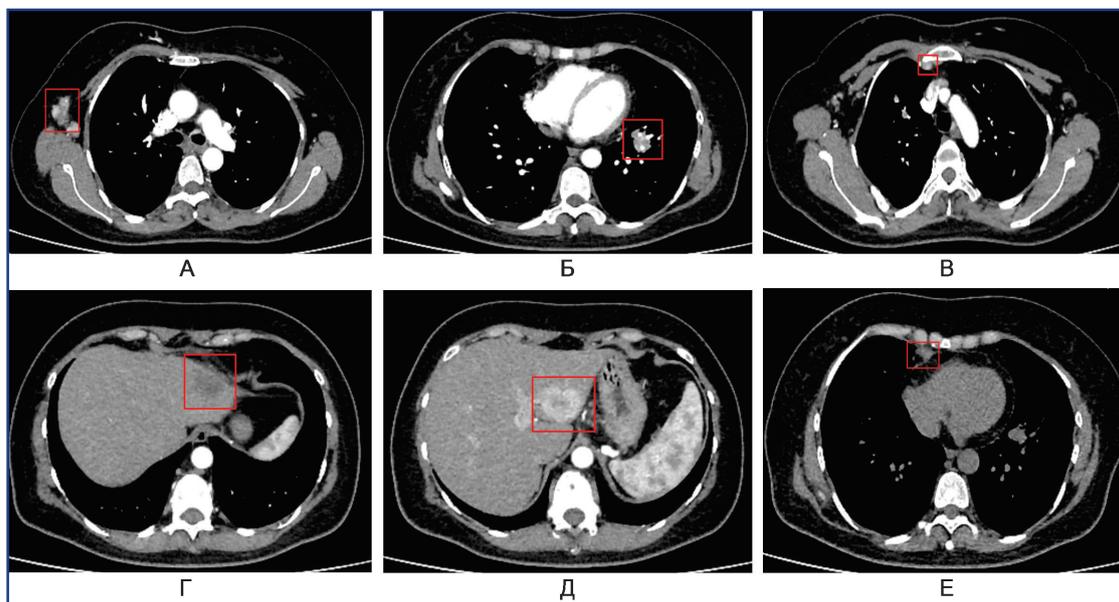


Рисунок 2 – Оценка эффективности лечения по шкале RECIST 1.1. после 4 курсов терапии трастузумабом дерукстеканом, таргетные поражения: А – размер конгломерата гиперплазированных подмышечных лимфоузлов справа уменьшился до 1,4; Б – размер образования в паренхиме S8 нижней доли левого легкого увеличился до 1,6 см; В – парастеральный лимфоузел, размер по короткой стороне 0,6 см; Г и Д – образования (n=2) в паренхиме S2 левой доли печени, с максимальными размерами 2,9 см и 3,0 см; Е – нетаргетное поражение: гиперплазированные лимфоузлы парамедиастинальной группы уменьшились в размерах до 9,5 см

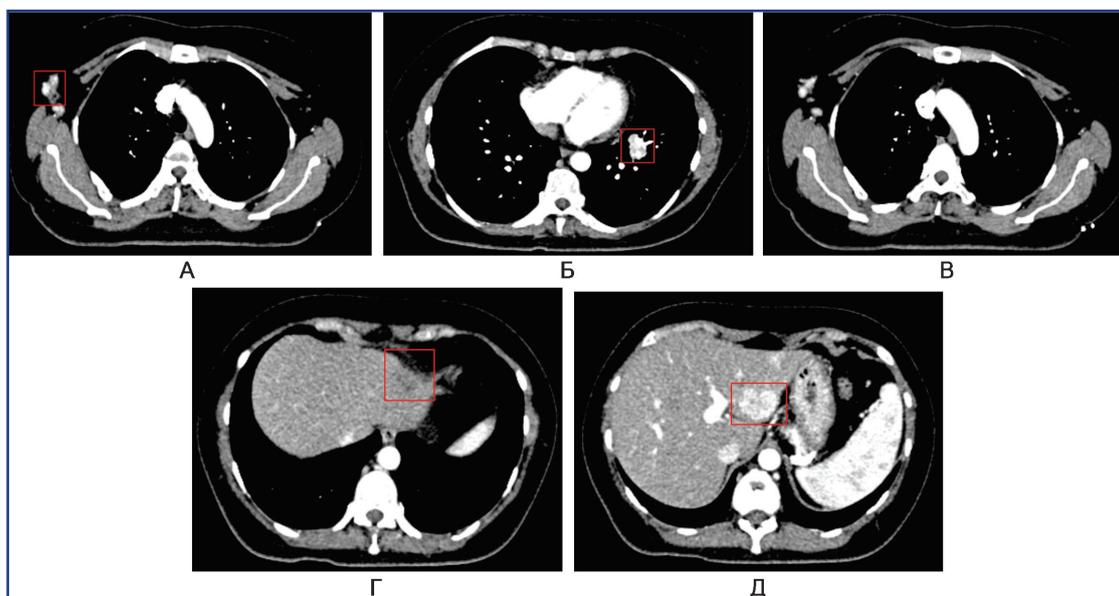


Рисунок 3 – Оценка эффективности лечения по шкале RECIST 1.1. после 8 курсов терапии трастузумабом дерукстеканом, таргетные поражения: А – размер конгломерата гиперплазированных подмышечных лимфоузлов справа уменьшился до 1,2 см; Б – размер образования в паренхиме S8 нижней доли левого легкого уменьшился до 1,5 см; В – парастеральный лимфоузел не визуализируется; Г и Д – образования (n=2) в паренхиме S2 левой доли печени, с максимальными размерами 2,9 см и 2,4 см

По шкале оценки эффективности лечения RECIST 1.1, в декабре 2023 года после 8 курсов терапии имелись тар-

гетные поражения: размер конгломерата гиперплазированных подмышечных лимфоузлов справа уменьшился

до 1,2 см, размер образования в паренхиме S8 нижней доли левого легкого несколько уменьшился до 1,5 см, парастернальный лимфоузел не визуализировался, образования (n=2) в паренхиме S2 левой доли печени с максимальными размерами 2,9 см и 2,4 см. Нетаргетные поражения: гиперплазированные лимфоузлы парамедиастинальной группы не визуализировались (рисунок 3).

По шкале RECIST 1.1, в апреле 2024 года после 11 курсов терапии имелись таргетные поражения: размер конгло-

мерата гиперплазированных подмышечных лимфоузлов справа уменьшился до 1,0 см, образование в паренхиме S8 нижней доли левого легкого в размерах значительно увеличилось – максимальный диаметр 2,7 см, парастернальный лимфоузел не визуализировался, образования (n=2) в паренхиме S2 левой доли печени имели максимальные размеры 1,6 см и 2,7 см. Нетаргетное поражение: гиперплазированные лимфоузлы парамедиастинальной группы не визуализировались (рисунок 4).

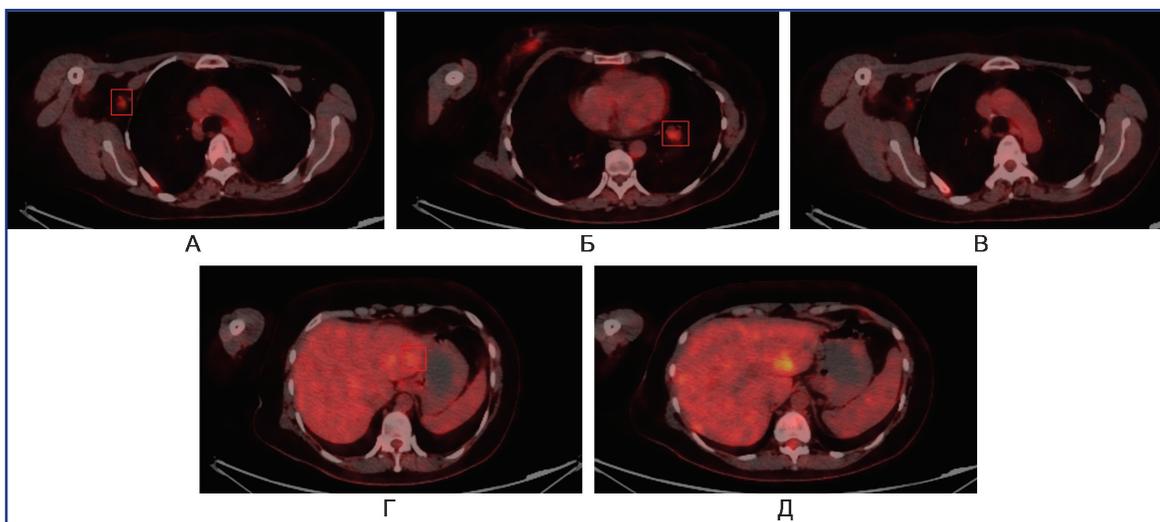


Рисунок 4 – Оценка RECIST 1.1. после 11 курсов терапии трастузумабом дерукстеканом, таргетные поражения: А – размер конгломерата гиперплазированных подмышечных лимфоузлов справа уменьшился до 1,0 см; Б – образование в паренхиме S8 нижней доли левого легкого в размерах значительно увеличилось, с максимальным диаметром 2,7 см; В – парастернальный лимфоузел не визуализируется; Г и Д – образования (n=2) в паренхиме S2 левой доли печени, с максимальными размерами 1,6 см и 2,7 см

Временная шкала: На рисунке 5 представлен клинический случай пациентки с диагнозом: Рак правой молочной железы St IV (T1N1M1), инвазивно-потоковая карцинома. Иммуногистохимический люминальный

подтип «В» с экспрессией Her2neu (3+). Метастатическое поражение костей скелета с болевым синдромом, легких, печени и лимфоузлов аксиллярной, парастернальной, парамедиастинальной зон.

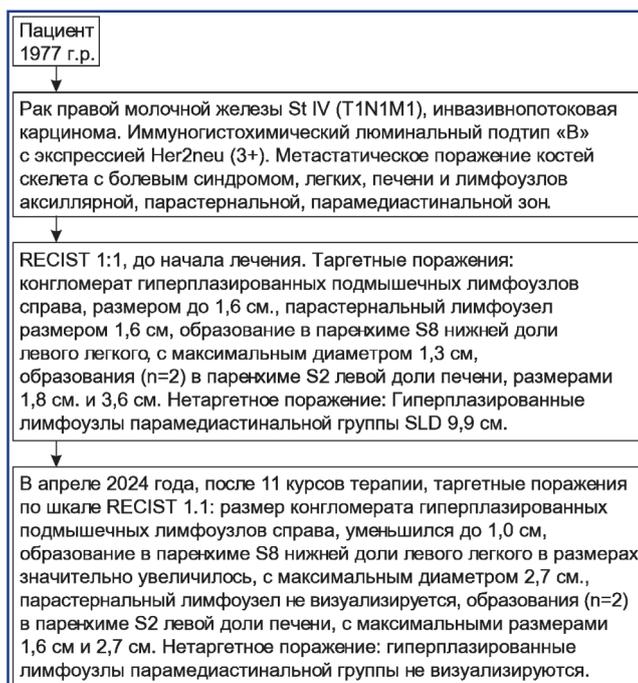


Рисунок 5 – Временная шкала оценки RECIST 1:1 у пациентки с ПМЖ в процессе терапии ADC

Обсуждение: Эффективность трастузумаба дерукстекана оценивалась в многоцентровом, открытом, кон-

тролируемом, рандомизированном, двухгрупповом исследовании фазы III DESTINY-Breast03 [5], в котором

участвовали пациенты с HER2-положительным неоперабельным или метастатическим РМЖ, ранее уже получавшие терапию трастузумабом и таксанами для лечения метастатического заболевания либо имели рецидив заболевания во время адьювантной терапии или в течение 6 месяцев после ее завершения [6]. Трастузумаб дерукстекан обеспечил клинически и статически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (медиана составила 28,8 месяцев), по сравнению с трастузумабом эмтанзином (T-DM1, 6,8 месяцев) [7]. Стабильное преимущество в отношении влияния на общую выживаемость наблюдалось в основных предварительно заданных группах. В исследовании был продемонстрирован управляемый профиль нежелательных явлений.

Эффективность и безопасность трастузумаба дерукстекана также изучалась в исследовании DESTINY-Breast02 (рандомизированное, многоцентровое, открытое, активно-контролируемое исследование фазы III). В данном исследовании участвовали пациенты с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным РМЖ, которые не отвечали на лечение или были рефрактерны к предшествующей терапии трастузумабом эмтанзином (T-DM1) [8].

Заключение: Представленный клинический случай демонстрирует, что применение конъюгата моноклонального антитела (antibody-drug conjugate, ADC) трастузумаб дерукстекан демонстрирует преимущества в отношении объективного ответа и времени без прогрессирования у пациентов, ранее получавших трастузумаб и препарат из группы таксанов. Использование новых препаратов обеспечивают лучшую выживаемость у данной группы пациентов.

Список использованных источников:

1. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Сейсенбаева М.Е., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели Онкологической Службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические

материалы) / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИИОур, 2023. – 430 с. <https://doi.org/10.52532/1-09-2023-1-430>

2. Cecchi F., Carrolle D., Gustavson M., Sridhar S., de los Reyes M., Thyparambil S., Bhalkikar A., Liao W-L., Coats S., Hembrough T. 13P HER2 low testing in breast cancer: How to optimize detection // *Ann. Oncol.* – 2020. – Vol. 31(2). – P. S21. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.149>

3. Asif H., Sultana S., Ahmed S., Akhtar N., Tariq M.. HER-2 Positive Breast Cancer - a Mini-Review // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2016. Vol. 17(4). – P. S1609-15. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.4.1609>

4. Ogitani Y., Aida T., Hagihara K., Yamaguchi J., Ishii C., Harada N., Soma M., Okamoto H., Oitate M., Arakawa S., Hirai T., Atsumi R., Nakada T., Hayakawa I., Abe Y., Agatsuma T.. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1 // *Clin. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 22(20). – P. S5097-5108. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2822>

5. Cortés J., Kim S., Chung W., Im S., Park Y.H., Hegg R., Kim M.H., Tseng L., Petry V., Chung C., Iwata H., Hamilton E., Curigliano G., Xu B., Lee C., Liu Y., Cathcart J., Bako E., Verma S., Hurvitz S.A. LBA1 – Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study // *Ann. Oncol.* – 2021. – Vol. 32(5). – P. S1283-S1346. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc741>

6. Панферова Е.В., Тепикина Г.Н., Барышников Е.С., Панферова Е.И., Мурзин А.А., Прохоренко А.Н., Чупахин И.Г., Клемешева Е.Ю. Клинический случай успешного лечения трастузумабом дерукстеканом диссеминированного рака молочной железы с низкой экспрессией HER2 // *Вопр. Онкол.* – 2023. – №(69). – С. 758-759 [Panferova E.V., Tepikina G.N., Baryshnikov E.S., Panferova E.I., Murzin A.A., Proxorenko A.N., Chupaxin I.G., Klemesheva E.Yu. Klinicheskij sluchaj uspešnogo lecheniya trastuzumabom derukstekanom disseminirovannogo raka molochnoj zhelezy s nizkoje'kspressiej HER2 // *Vopr. Onkol.* – 2023. – S. 758-759 (in Russ.).] <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-757-760>

7. Hurvitz S., Hegg R., Chung W., Im S., Jacot W., Ganju V., Chiu J., Xu B., Hamilton E., Madhusudan S., Iwata H., Altintas S., Henning J., Curigliano G., Perez-Garcia J., Kim S., Petry V., Huang C., Li W., Frenel J., Antolin S., Yeo W., Bianchini G., Loi S., Tsurutani J., Egorov A., Liu Y., Cathcart J., Ashfaq S., Cortés J. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet.* – 2023. – Vol. 401(10371). – P. S105-117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5)

8. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02]. – *ClinicalTrials.gov.* – NCT03523585. – 2023. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03523585>

АНДАТПА

ҚазОЖРҒЗИ-да HER2 ЭКСПРЕССИЯСЫ БАР ТАРАТЫЛҒАН СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫН ДӘРІЛІК ЕМДЕУДІҢ ЗАМАНАУИ МҮМКІНДІКТЕРІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Д.Р. Кайдарова^{1,2}, М.С. Дмитренко¹, К.К. Смагулова^{1,2}, С.Н. Қалдарбеков¹

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Her2neu оң метастатикалық сүт безі обырын емдеудің ұзақ мерзімді нәтижелері пациенттерді емдеуге инновациялық дәрілік препараттарға қолжетімділіктің арқасында жақсаруда.

Зерттеудің мақсаты – HER2 (3+) экспрессиясы бар және тиімді дәрілік емдеу үшін жоғалуы мүмкін прогрессивті таратылған гормон-позитивті сүт безі обыры бар науқасты трастузумаб дерукстекан препаратымен емдеудің алғашқы тәжірибесін көрсету.

Әдістері: 1977 жылы туылған науқастың клиникалық жағдайы сипатталған: «Сүт безі қатерлі ісігі St IV (T1N1M1), инвазивті ағынды карцинома. Her2neu (3+) экспрессиясы бар «В» иммуногистохимиялық люминальды кіші түрі. Ауырсыну синдромы бар қаңқа сүйектерінің, өкпелің, бауырдың және аксиллярлы, парастерналды, көкірекаралық аймақтардың лимфа түйіндерінің метастатикалық зақымдануы».

Науқас Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институтында емделді (Алматы, Қазақстан). 2023 жылдың маусымынан бастап моноклоналды антидене конъюгаты-трастузумаб дерукстекан перапараттарымен терапия басталды. Терапияның 5-жолында қолдану әсері recist 1.1 шкаласы бойынша, емдеу басталғанға дейін және оның барысында бағаланды. RECIST 1.1 шкаласы бойынша мақсатты зақымданулар: оң жақта гиперплазияланған аксиларлы лимфа түйіндерінің конгломераты, өлшемі – 1,6 см, парастерналды лимфа түйіні-1,6 см, сол жақ өкпелің төменгі бөлігінің S8 паренхимасында түзілу-1,3 см, бауырдың сол жақ бөлігінің S2 паренхимасында түзілу (N=2) – 1,8 см және 3,6 см. Мақсатты емес зақымдану 9,9 см SLD көкірекаралық тобының гиперплазиялық лимфа түйіндері.

Нәтижелері: Емдеу нәтижесінде ауырсыну синдромы толықмен тоқтатылды. RECIST 1.1 шкаласы бойынша 2024 жылдың сәуірінде терапияның 11 курсынан кейін мақсатты зақымданулар: оң жақтағы гиперплазияланған аксиларлы лимфа түйіндерінің конгломератының мөлшері азайды – 1,0 см, сол жақ өкпелің төменгі бөлігінің S8 паренхимасындағы масса 2,7 см-ге дейін өсті, парастерналды лимфа түйіні көрінбейді, сол жақ бөліктің S2 паренхимасындағы массалар (N=2) бауыр – 1,6 см және 2,7 см мақсатты емес зақымдану: фельдшерлік топтың гиперплазияланған лимфа түйіндері көрінбейді.

Қорытынды: Клиникалық зерттеу деректеріне сәйкес (DESTINY-Breast02) моноклоналды антидене конъюгатын (antibody-drug conjugate, ADC) қолдану объективті жауапқа қатысты артықшылықтарды және бұрын trastuzumab пен таксан тобындағы препаратты қабылдаған емделушілерде прогрессиясыз уақытты көрсетеді.

Түйінді сөздер: моноклоналды антидене конъюгаты (antibody-drug conjugate, ADC), RECIST шкаласы 1.1., HER2 өрнегі (3+).

ABSTRACT

CURRENT DRUG THERAPY OPTIONS FOR DISSEMINATED HER2-POSITIVE BREAST CANCER AT THE KAZAKH SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY: A CLINICAL CASE

D.R. Kaidarova^{1,2}, M.S. Dmitrenko¹, K.K. Smagulova^{1,2}, S.N. Kaldarbekov²

¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NcJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Distant outcomes of treatment for Her2neu-positive metastatic breast cancer are improving due to access to innovative drug therapies.

The study aimed to demonstrate the initial experience of treating a patient with progressive disseminated hormone receptor-positive breast cancer expressing HER2 (3+) and nearly exhausted options for anti-tumor drug therapy using trastuzumab deruxitecan.

Methods: The paper describes a clinical case of a female patient born in 1977 who was diagnosed with Stage IV breast cancer (T1N1M1), invasive ductal carcinoma, and treated at the Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). Immunohistochemical luminal subtype “B” with Her2neu (3+) expression. Metastatic involvement of skeletal bones with pain syndrome, lungs, liver, axillary, parasternal, and para-mediastinal lymph nodes. Since June 2023, monoclonal antibody conjugate trastuzumab deruxitecan therapy was initiated. The efficacy of fifth-line therapy was assessed using RECIST 1.1 before and during treatment. According to RECIST 1.1., target lesions included a conglomerate of hyperplastic axillary lymph nodes on the right, measuring 1.6 cm, parasternal lymph node 1.6 cm, a lesion in the parenchyma of the lower lobe of the left lung 1.3 cm, lesions (n=2) in the parenchyma of segment 2 of the left liver lobe 1.8 cm and 3.6 cm. Non-target lesion: hyperplastic para-mediastinal lymph nodes SLD 9.9 cm.

Results: Pain syndrome was completely relieved after treatment. According to RECIST 1.1. in April 2024, after 11 courses of therapy, target lesions showed size reduction: conglomerate of hyperplastic axillary lymph nodes on the right decreased to 1.0 cm, lesion in the parenchyma of the lower lobe of the left lung increased to 2.7 cm, parasternal lymph node was not visualized, lesions (n=2) in the parenchyma of segment 2 of the left liver lobe measured 1.6 cm and 2.7 cm. Non-target lesion: hyperplastic para-mediastinal lymph nodes were not visualized.

Conclusion: According to the clinical study data (DESTINY-Breast02), applying antibody-drug conjugate (ADC) demonstrates better objective response and progression-free survival time in patients previously treated with trastuzumab and taxanes.

Keywords: ADC, RECIST 1.1., HER2 (3+) expression.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Кайдарова Д.Р., Дмитренко М.С.; научный дизайн – Дмитренко М.С., Кайдарова Д.Р.; исполнение заявленного научного исследования – Дмитренко М.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Кайдарова Д.Р., Дмитренко М.С.; создание научной статьи – Дмитренко М.С., Смагулова К.К., Қалдарбеков С.Н.

Сведения об авторах:

Кайдарова Д.Р. – д.м.н., профессор, академик НАН РК, Председатель Правления АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77272921064, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0969-5983;

Дмитренко М.С. (корреспондирующий автор) – врач-онколог-химиотерапевт, дневной стационар химиотерапии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77011009649, e-mail: masha_0206@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0003-0731-6019;

Смагулова К.К. – к.м.н., заведующая отделением Дневного стационара химиотерапии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77017615973, e-mail: akaldygul@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1647-8581;

Қалдарбеков С.Н. – врач-онколог-химиотерапевт, дневной стационар химиотерапии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77759043412, e-mail: samat_261294@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4950-9794

Адрес для корреспонденции: Дмитренко М.С., АО «КазНИИОиР», пр-т Абая 91, Алматы 050000, Республика Казахстан.

РЕДКО ВСТРЕЧАЮЩАЯСЯ ОПУХОЛЬ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА У ДЕВУШКИ 27 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Г.А. СЕРИКБАЕВ¹, А.К. КУРМАНАЛИЕВ¹, Ж.У. ПЫСАНОВА¹,
Р.Е. КАДЫРБАЕВА¹, Ж.К. МАЮКОВА^{1,2}, А.Т. АДИЛХАНОВА^{1,2}

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Миоперицитомы – это опухоль мягких тканей, характеризующаяся пролиферацией миоперицитов. Опухоль происходит от миоидных клеток, локализующихся в коже и мягких тканях. Обычно данная опухоль доброкачественная, но в редких случаях может быть злокачественной. Миоперицитомы – редкое новообразование, поэтому конкретные данные о распространенности в мире ограничены. В статье представлен клинический случай миоперицитомы забрюшинного пространства и обзор описанных в литературе случаев для анализа эпидемиологии и клинических характеристик. Точные данные о глобальной распространенности миоперицитомы отсутствуют из-за редкости заболевания и трудностей диагностики. Таким образом, исследование миоперицитомы имеет значительную актуальность, поскольку способствует лучшему пониманию и управлению этой редкой опухолью мягких тканей, а также улучшению качества жизни пациентов.

Цель исследования – описать клинический случай миоперицитомы мягких тканей забрюшинного пространства у пациентки 27 лет.

Методы: Описывается клинический случай миоперицитомы мягких тканей забрюшинного пространства. Было исследовано 50 клинических случаев миоперицитомы в электронных базах данных PubMed, Cochrane Library, eLIBRARY, CyberLeninka и Google Scholar, включая результаты клинического осмотра, данные инструментальной диагностики, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), а также гистопатологическое исследование биопсийного материала.

Результаты: 27-летняя девушка обратилась в клинику с жалобами на боли давящего характера в нижней части живота. После проведения комплексного обследования, включая КТ и МРТ, было выявлено образование в забрюшинном пространстве. Далее была проведена биопсия мягких тканей забрюшинного пространства, был подтвержден диагноз миоперицитомы. Пациентка была успешно подвергнута хирургическому удалению опухоли.

Заключение: Миоперицитомы, хотя и классифицируются как доброкачественные опухоли, представляют серьезную проблему из-за их склонности к рецидивированию. Несмотря на медленный рост, они способны достигать значительных размеров и прорастать в окружающие структуры и органы. Следовательно, опыт и мастерство хирургов играют важную роль в обширности хирургического вмешательства для радикального удаления опухоли, что имеет важное значение для прогноза и качества жизни пациента. Радикальное хирургическое лечение при миоперицитоме особенно важно, поскольку позволяет не только полностью удалить новообразование, но и минимизировать риск рецидива, тем самым улучшая долгосрочные результаты и снижая необходимость в дополнительных терапевтических вмешательствах.

Ключевые слова: миоперицитомы мягких тканей, клиническое исследование, доброкачественная опухоль, миоперицитомы забрюшинного пространства.

Введение: Миоперицитомы представляют собой редкую опухоль мягких тканей, характеризующуюся доброкачественным мезенхимальным новообразованием. Она состоит из цитологически однородных клеток, обладающих овальной или веретенообразной формой и миоидным внешним видом [1]. Несмотря на доброкачественный характер, у 20% пациентов с миоперицитомой возможен злокачественный исход, сопровождающийся рецидивом заболевания и появлением отдаленных метастазов [2]. Был подтвержден злокачественный характер опухоли с высокой пролиферативной и митотической активностью, а также характеризующийся клеточной атипией и участками некроза согласно гистопатологическим данным [3]. Миоперицитомы широко распространены в дерме и поверхностных мягких тканях, как в дистальных, так и в проксимальных отделах конечностей, и может встречаться на голове и шее, а также во внутренних органах. Возникновение данного новообразования во внутренних органах встречается крайне редко [4]. Миоперици-

тома чаще поражает нижние конечности, чем верхние [5]. В различных локализациях миоперицитомы обычно проявляется в виде одиночной, безболезненной и медленно растущей опухоли. Изучены статьи, в которых сообщалось о случаях миоперицитомы, и собраны данные об эпидемиологии и клинических характеристиках заболевания. Морфологические особенности этой опухоли до конца не изучены из-за ее редкости, что затрудняет понимание ее биологического поведения и оптимальных тактик лечения. Дальнейшие исследования, включая детальное изучение морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) характеристик миоперицитомы, а также молекулярно-генетические анализы, могут пролить свет на механизмы развития и прогрессирования этой опухоли [6]. Это позволит разработать более эффективные методы диагностики, оценки прогноза и лечения пациентов с миоперицитомой. В данной статье описывается клинический случай миоперицитомы мягких тканей забрюшинного пространства.

Цель исследования – описать клинический случай миоперицитомы мягких тканей забрюшинного пространства у пациентки 27 лет.

Материала и методы: Описывается клинический случай миоперицитомы мягких тканей забрюшинного пространства. Для сравнения было изучено 50 клинических случаев миоперицитомы в электронных базах данных PubMed, Cochrane Library, eLIBRARY, CyberLeninka и Google Scholar, включая результаты клинического осмотра, данные инструментальной диагностики, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), а также гистопатологическое исследование биопсийного материала.

Информация о пациенте: 27-летняя молодая девушка в июле 2022 года обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на увеличение живота в объеме, боли внизу живота, иррадиирующие в спину, поясничную область и таз. Данные жалобы появились в течение 3-х месяцев, а в последний месяц боли усилились. Боль носила давящий, тянущий характер. Болевые ощущения имели периодический характер. Усиление болей пациентка связывала с физической активностью, тогда как облегчение боли наблюдалось в положении лежа или при приеме анальгетиков. Ранее пациентка не имела истории заболеваний, не находилась на учете у профильных специалистов, не подвергалась оперативным вмешательствам или травмам.

Общее состояние пациентки оценивалось как удовлетворительное. Сознание – ясное, ориентирована во времени, месте. Положение – активное, с возможностью свободного передвижения. Телосложение сбалансированное, без выраженных деформаций или асимметрии. Кожные покровы и видимые слизистые – обычного цвета, без высыпаний, пигментации. Подкожно-жировой слой – равномерный. Лимфатические узлы в области шеи, подмышечных впадин и паховых областей не увеличены, без болезненности при пальпации. **Костно-мышечная система** без явных деформаций или ограничений в движениях. При осмотре отдельных частей тела (конечности, позвоночник, суставы) не выявлено патологических изменений.

Сердечно-сосудистая система: при физикальном обследовании не выявлены патологические изменения на перкуссии и аускультации сердца и сосудов.

Дыхательная система: при осмотре дыхание везикулярное, без хрипов и шумов.

Мочевыделительная система: при осмотре почки не пальпируются, не выявлены симптомы обструкции мочевыводящих путей.

Эндокринная система: при осмотре не выявлены признаки эндокринных нарушений.

Status Localis: При пальпации живота в правом нижнем квадранте определяется крупное, частично подвижное образование размером около 10 см, упругой консистенции, вызывает небольшую болезненность при пальпации.

Диагностика:

Для оценки общего состояния пациентки и исключения возможных сопутствующих заболеваний был проведен комплекс лабораторных исследований. Лабораторные анализы были без особенностей.

КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием от 07.2022 г.: в забрюшинном пространстве, больше справа определяется

ся больших размеров кистозно-солидное образование с большим количеством септ в структуре до 13,8×4,3×27,5 см нижним полюсом распространяется на область правого яичника. Солидный компонент и септы неинтенсивно, однородно накапливают контрастное вещество. Заключение: Кистозно-солидное образования забрюшинного пространства, КТ-картина неспецифична, наиболее вероятно для цистаденомы правого яичника.

Лечение: 07.2022 г. – по месту жительства выполнена лапаротомия, биопсия забрюшинных лимфатических узлов.

Результаты: *Послеоперационное гистологическое исследование:* в присланном материале обнаружен фрагмент мягкотканной опухоли, представленной порочно развитыми сосудами различного калибра; с фокусами пролиферации и патологическими митозами. Больше данных за ангиосаркому. Для определения гистотипа и степени пролиферативной активности рекомендовано ИГХ-исследование.

В августе 2022 года пациентка выписана в удовлетворительном состоянии для дальнейшего лечения и наблюдения по месту жительства. Пациентке рекомендовано КТ ОГК, ОМТ с в/в контрастированием, ИГХ-исследование послеоперационного материала, консультация онколога. *ИГХ анализ* выявил, что морфология и иммунофенотип опухоли наиболее соответствуют миоперицитоме мягких тканей забрюшинного пространства.

Контрольные обследования КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием от 10.2022 г.: В забрюшинном пространстве, больше справа определяется больших размеров кистозно-солидное образование с большим количеством септ в структуре до 10,5×4,1×27,6 см. Нижним полюсом распространяется на область правого яичника. Солидный компонент и септы неинтенсивно, однородно накапливают контрастное вещество.

Заключение: Кистозно-солидное образование забрюшинного пространства, КТ-картина неспецифична, наиболее вероятно для цистаденомы правого яичника. В сравнении с данными КТ от 07.22 г. образование несколько уменьшилось в размерах.

МРТ органов малого таза с контрастированием от 10.2022 г.: В малом тазу справа по ходу подвздошных сосудов и забрюшинного пространства приблизительным размером 19×9,1×9,49 см, кистозное образование с множественными перегородками с интимным прилеганием к правому яичнику. Заключение: МРТ-признаки кистозного образования малого таза по ходу подвздошных сосудов и забрюшинно справа. Три месяца спустя после проведения биопсии отмечен продолжающийся рост опухоли. По неустановленным причинам пациентка не получила специального лечения.

В октябре 2022 года пациентка обратилась самостоятельно в Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (КазНИИОиР). После проведения консультации мультидисциплинарной группы в рамках института было решено рекомендовать оперативное лечение. Пациентке было проведено оперативное лечение в условиях КазНИИОиР в объеме: Лапаротомия, удаление внеорганного забрюшинного образования справа, дренирование брюшной полости.

Клинический диагноз на момент госпитализации: Внеорганное забрюшинное образование подвздошной области справа.

Лечение:

В октябре 2022 г. произведена операция в объеме: Лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, удаление внеорганного забрюшинного образования подвздошной области, бокового канала справа, дренирование брюшной полости. Пациент поступил в операционную для выполнения лапаротомии и резекции забрюшинной опухоли. При ревизии брюшной полости отдаленных метастазов не выявлено, печень интактна.

Ход операции:

1. Осуществлена срединная лапаротомия длиной около 20 см для доступа к органам брюшной полости.

2. При дальнейшей ревизии выявлена кистозно-солидная опухоль подвздошной области, бокового канала справа, исходящая забрюшинно, размерами 12x15 см. Опухоль интимно прилежала к наружной подвздошной артерии и вене, а также аорте.

3. Проведена мобилизация опухоли в пределах здоровых тканей. Мобилизован правый фланг ободочной

кишки, аортокавальный промежуток, бифуркация аорты и подвздошные сосуды.

4. Подвздошные сосуды были скелетированы и взяты на турникеты для предотвращения кровотечения.

5. Острым путем и гармоническим скальпелем опухоль отделена от правой подвздошной артерии и вены.

6. После полной мобилизации опухоль была удалена из брюшной полости (рисунок 1).

7. Для контроля возможного кровотечения и обеспечения адекватного дренирования брюшная полость была дренирована двумя дренажами, один из которых был установлен в малый таз справа, другой – по правому боковому каналу.

8. Проведена тщательная ревизия операционного поля, гемостаз обеспечен.

9. Брюшная полость послойно ушита, наложены кожные швы.

Пациент переведен в палату интенсивной терапии для послеоперационного наблюдения.

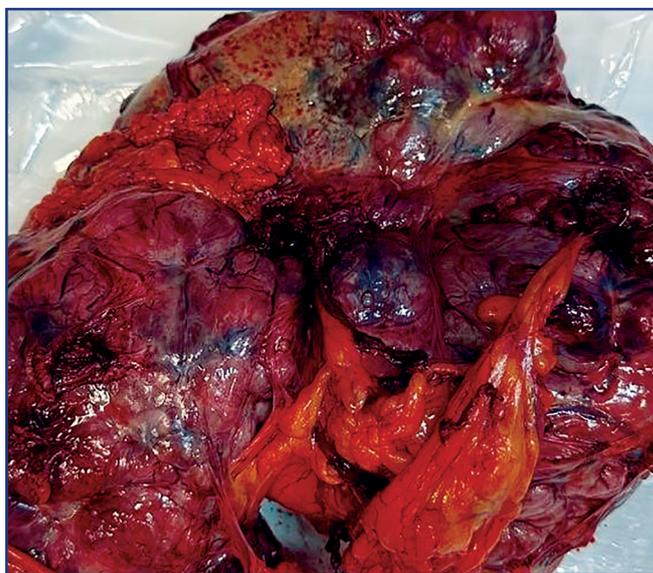


Рисунок 1 – Послеоперационный образец удалённой забрюшинной опухоли

1-е сутки после операции. На момент осмотра: жалобы на общую слабость, боли в области послеоперационной раны. Общее состояние пациентки средней степени тяжести, соответствует срокам и объему перенесенной операции. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Живот мягкий, при пальпации – резко болезненный в области послеоперационной раны.

Status Localis: Послеоперационная рана чистая, без признаков воспаления, заживает первичным натяжением. Швы спокойные. По дренажу малого таза справа, правого бокового канала – 100 мл серозно-геморрагического отделяемого.

14-е сутки после операции. На момент осмотра: жалоб нет. Общее состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые – чистые, обычной окраски. Живот мягкий, при пальпации безболезненный.

Status Localis: Послеоперационная рана чистая, без признаков воспаления, заживает первичным натяжением. Швы спокойные. Дренажи из правого бокового канала, малого таза справа удалены на 10 сутки после операции.

Результаты: В ноябре 2022 года пациентка была выписана из стационара под динамическое наблюдение с рекомендациями.

Основной диагноз: Внеорганное забрюшинное образование подвздошной области справа. СПО от 10.2022г. Лапаротомия, удаление внеорганного забрюшинного образования.

Состояние при выписке: На момент осмотра особых жалоб нет. Общее состояние пациентки удовлетворительное. Сознание – ясное. Кожные покровы и видимые слизистые – чистые, обычной окраски. Живот мягкий, при пальпации безболезненный.

Status Localis: Послеоперационная рана чистая, без признаков воспаления, заживает первичным натяжением. Швы сняты.

Микрофотография ткани, взятой из пораженной области, демонстрирует характерные веретенообразные клетки, формирующие периваскулярные розетки, а также показывающие положительную окраску на гладкомышечный актин (рисунок 2).

Микроскопическое исследование образца выявило наличие не инкапсулированной дольчатой опухоли,

содержащей множество сосудов различных размеров и форм. Вокруг этих сосудов наблюдается пролиферация клеток среднего размера с ограниченной цитоплазмой и веретенообразными ядрами. Отсутствие митотической активности и некрозов.

ИГХ исследование гистологических препаратов опухоли показало диффузную положительность для SMA (гладкомышечного актин-1), а также фокальную

положительность для Desmin в клетках опухоли. Уровень Ki-67 составил около 2%. На основании морфологической картины и иммунофенотипа был сделан вывод о соответствии опухоли миоперицитоме мягких тканей забрюшинного пространства, код МКБ-О: 8824/0 (рисунок 3).

Временная шкала клинического случая представлена в Таблице 1.

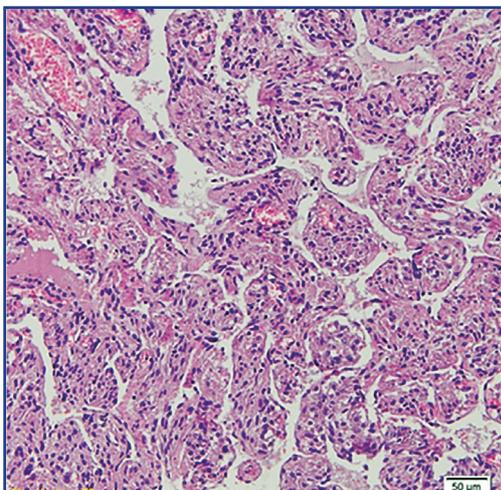


Рисунок 2 – Послеоперационное ИГХ исследование: очаговая позитивная реакция к HE. Увеличение $\times 20$, микроскоп OLYMPUS (Япония)

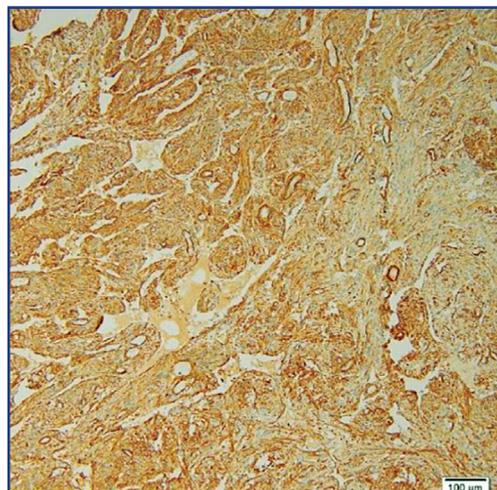


Рисунок 3 – Послеоперационное ИГХ исследование: очаговая позитивная реакция к кальдесмону. Увеличение $\times 10$, микроскоп OLYMPUS (Япония)

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая миоперицитомы мягких тканей забрюшинного пространства

Дата	Тип обследования	Результаты	Изменения
02.2023	МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастом	Состояние после оперативного лечения, по поводу удаление внеорганный забрюшинный образования	МРТ-признаки локальное скопление жидкости по ходу инфраренального отдела аорты слева (лимфогенная киста)
02.2023	КТ органов малого таза с контрастом	Стабильная картина	Нет изменений
05.2023	КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастом	Состояние после удаления образования забрюшинного пространства	Кистозное образование парааортально слева, КТ признаки дифференцировать с лимфогенной кистой (в сравнении с КТ исследованием от 02.2023 уменьшение размера)
05.2023	КТ органов малого таза с контрастом	Стабильная картина	Нет изменений
09.2023	КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастом	Состояние после удаления образования забрюшинного пространства	КТ-признаки диффузных изменений паренхимы печени. Хронический застойный холецистит.
01.2024	КТ органов малого таза с контрастом	Стабильная картина	Гиперплазия тела матки.
01.2024	КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастом	Состояние после удаления образования забрюшинного пространства	без изменений по сравнению с предыдущими изображениями
04.2024	КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастом	Состояние после удаления образования забрюшинного пространства	без изменений по сравнению с предыдущими изображениями.
04.2024	КТ органов малого таза с контрастом	Стабильная картина	Нет изменений

В течение первого года пациентка проходила контрольные обследования каждые 3 мес., в дальнейшем – 1 раз в год. Контрольные обследования не выявили изменений; стабильная картина. На текущий момент после проведения операции рецидив не выявлен.

Обсуждение: В нашем случае у пациентки была выявлена одна из крупных опухолей, описанных в литературе. Этот случай представляет собой редкую злокачественную миоперицитому мягких тканей забрюшинного пространства.

ИГХ играет важную роль в диагностике миоперицитомы мягких тканей забрюшинного пространства. Использование специфических антител в ИГХ-анализа позволяет

идентифицировать характерные маркеры опухоли, такие как гладкомышечный актин (SMA) и десмин, что помогает отличить миоперицитому от других новообразований. Роль ИГХ исследования заключается в следующем:

ИГХ исследование помогает точно определить тип новообразования, отличая миоперицитому от других опухолей мягких тканей.

Исследование определяет наличие специфических маркеров, характерных для миоперицитомы, что облегчает постановку диагноза и выбор подходящего лечения.

Результаты ИГХ исследования могут дать дополнительную информацию о степени агрессивности опухоли и потенциальном риске рецидива.

Таким образом, ИГХ исследование является важным диагностическим инструментом при миоперицитомах мягких тканей забрюшинного пространства и может существенно повлиять на тактику лечения и прогноз пациента [7].

Для лечения таких случаев обычно рекомендуется радикальное и обширное иссечение в сочетании с химиотерапией и адьювантной лучевой терапией [8]. Од-

нако, как правило, хирургическое иссечение является основным и зачастую единственным методом лечения миоперицитомы [9].

Пациентке была проведена экстирпация опухоли в забрюшинном пространстве. В течение последующих месяцев наблюдения рецидивы не были выявлены, и дополнительное лечение не потребовалось.

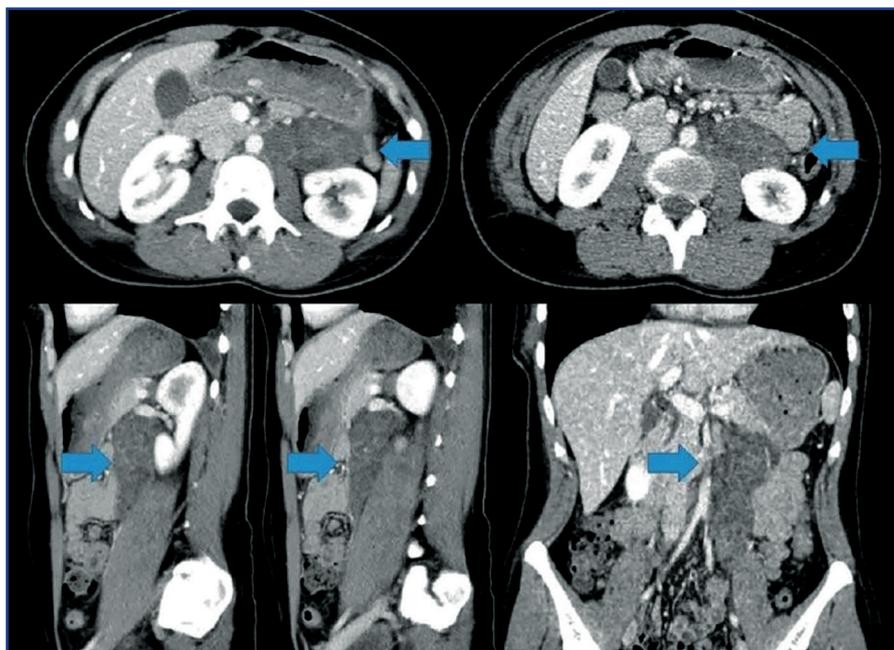


Рисунок 4 – КТ брюшной полости: образование в левой парааортальной области [17]

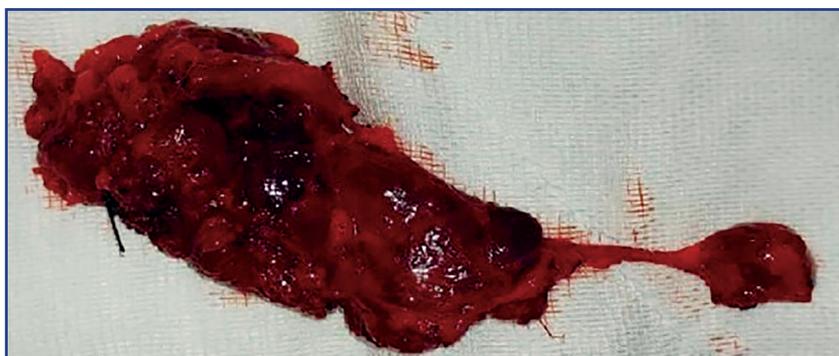


Рисунок 5 – Послеоперационный образец удаленной забрюшинной опухоли [17]

Анатомо-патологическая форма миоперицитомы остается объектом научных дискуссий, несмотря на то, что в последней классификации Всемирной организации здравоохранения эта опухоль была классифицирована как периваскулярная опухоль мягких тканей и костей [10].

Миоперицилома полости рта – редкое заболевание, в литературе описано лишь несколько случаев: три случая были зарегистрированы на языке [11], два – на слизистой оболочке щек [12] и два – на губах [13]. Пациенту с оральной миоперицитомой было выполнено иссечение пораженного участка. Дополнительное лечение не потребовалось, так как очаг поражения был полностью удален.

Миоперицилома может возникать у пациентов любого возраста в диапазоне от 10 до 87 лет [14], со средним возрастом появления около 49 лет [15]. Заболевание чаще встречается у мужчин [15]. Миоперицилома мочевого пузыря, хотя миоперицилома обычно поражает кожу и поверхностные мягкие ткани, в мочевом пузыре она

встречается крайне редко. Цистоскопические и патологические данные позволили сделать вывод, что опухоль является аналогом миоперицитомы мочевого пузыря [16].

Миоперицилома мягких тканей забрюшинного пространства является редким клиническим случаем. В ходе поиска в базе данных был описан только один клинический случай миоперицитомы забрюшинного пространства.

В Индийском журнале «Патология и микробиология» опубликована статья, посвященная случаю забрюшинной миоперицитомы. Результаты КТ брюшной полости не позволили установить специфичность для миоперицитомы, и предварительным диагнозом была забрюшинная саркома. КТ выявила новообразование размером примерно 6,5×3,3×10,2 см, локализованное в левой области парааорты (рисунок 4). Однако впоследствии ИГХ исследование подтвердило диагноз миоперицитомы. Было проведено открытое иссечение за-

брюшинной опухоли. Во время лапаротомии опухоль была тщательно удалена из области мочеточника, почечной артерии и аорты и иссечена единым блоком (рисунок 5). Послеоперационный период прошел без осложнений, и пациент был выписан на третий день после операции. В течение трех месяцев после вмешательства пациент находился под наблюдением; рецидивов или метастазов выявлено не было [17].

Наш исследование подтверждает, что миоперицитомы кожи и мягких тканей является редким заболеванием, которое чаще всего поражает взрослых пациентов. Хотя новообразование встречается в различных частях тела, наиболее распространенной локализацией являются нижние конечности.

Заключение: Миоперицитомы, хотя и классифицируются как доброкачественные опухоли, представляют серьезную проблему из-за их склонности к рецидивированию. Несмотря на медленный рост, они способны достигать значительных размеров и прорастать в окружающие структуры и органы. Следовательно, опыт и мастерство хирургов играют важную роль в обширности хирургического вмешательства для радикального удаления опухоли, что имеет важное значение для прогноза и качества жизни пациента. Радикальное хирургическое лечение при миоперицитоме особенно важно, поскольку позволяет не только полностью удалить новообразование, но и минимизировать риск рецидива, тем самым улучшая долгосрочные результаты и снижая необходимость в дополнительных терапевтических вмешательствах.

Список использованных источников:

1. García Castro R., Domínguez Luis F., Santos-Briz Terrón A. *Miopericitoma mitóticamente activo* Mitotically Active Myopericytoma // *Actas Dermo-Sifiliográficas*. – 2021. – Vol. 112(1). – P. 59-60. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.02.032>
2. Eubanks B.N., Hall J.R., Hall K.H., Buck Sh.P., Wohltmann W.E. *Malignant myopericytoma: Case report and review of the literature* // *Review J. Cutan. Pathol.* – 2023. – Vol. 50(1). – P. 39-42. <https://doi.org/10.1111/cup.14313>
3. Phyu P. Aung, Lynne J. Goldberg, Meera Mahalingam, and Jag Bhawan. *Cutaneous Myopericytoma: A Report of 3 Cases and Review of the Literature* // *Dermatopathology (Basel)*-2015 Jan-Mar; -Vol 2(1): P. 9-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>

4. Morzycki A., Joukhadar N., Murphy A., Williams J. *Digital myopericytoma: a case report and systematic literature review* // *J. Hand Microsurg.* – 2017. – Vol. 9. – P. 32-36. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601397>
5. Provenzano D., Bianco S.L., Belfiore M., Buffone A., Cannizzaro M.A. *Foot soft tissue myopericytoma: Case-report and review* // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2017. – Vol. 9(41). – P. 377-382. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.10.061>
6. Hsueh Y.H., Cheng Ch.Y. *The histopathological and ultrasonographic features of myopericytoma* // *Med. Ultrason.* – 2022. – Vol. 24(2). – P. 249-250. <http://dx.doi.org/10.11152/mu-3631>
7. Kim J.W., Kwon H.J., Kim M.J., Huh C.H. *Two Cases of Cutaneous Myopericytoma: A Rare Perivascular Tumor with Distinct Histologic and Immunohistochemical Features* // *Ann. Dermatol.* – 2023. – Vol. 35(Suppl 2). – P. 361-363. <https://doi.org/10.5021%2Fad.21.188>
8. Riley T., Shenjere P., Jain A., Sundera Sh. *Renal myopericytoma: A case report and literature review* // *Urol. Case Rep.* – 2021. – Vol. 35. – Art. no. 101537. <https://doi.org/10.1016/j.eurc.2020.101537>
9. Cockburn C.J.K., Crene E.J.D., Cockburn W.J. *Pre-tibial myopericytoma: a case report* // *J. Surg. Case Rep.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 2. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjac021>
10. Sbaraglia M., Bellan E., Dei Tos A.P. *The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumors: news and perspectives* // *Pathologica*. – 2021. – Vol. 113(2). – P. 70-84. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-213>
11. Porat Ben Amy D., Yaffe V., Kawar R., Akrish Sh., Abu El-Naaj I. *Oral myopericytoma: a rare pediatric case report and a review of the literature* // *BMC Oral Health*. – 2021. – Vol. 21. – P. 176. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01534-y>
12. Ju W.T., Zhao T.Ch., Liu Y., Dong M.J., Wang L.Z., Li J., Tan Y.R., Zhong L.P. *Clinical and pathologic analysis of myopericytoma in the oral and maxillofacial region* // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2019. – P. 128(4). – P. 393-399. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.06.004>
13. Vasanwala S.M., Afroz N., Ansari H.A., Khan A.H., Basari R., Rehman S. *Myopericytoma of lip: a rare lesion in an unusual location* // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2015. – Vol. 58(2). – P. 211. <https://journals.lww.com/ijpm/fulltext/2015/58020/>
14. Wei Ping Tan M., You Wei Tay A., Yin Tang P., Yik Chew Kh., Meng Nicholas Yeo E. *Myopericytoma: A Review of Twenty-Three Cases Over Twelve Years and a Case Report of a Rare Neoplasm* // *Review Am J. Dermatopathol.* – 2022. – Vol. 44(9). – P. 623-631. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000002130>
15. Boix-Vilanova J., Del Pozo Hernandez L.J., Lara R., Corral-Magaña O. *Distal digital myopericytoma: a dermoscopic case study* // *Actas Dermosifiliogr.* – 2020. – Vol. 111. – P. 338-341. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.09.015>
16. Nagai T., Kamimura T., Itou K., Fujii M., Tsukino H., Mukai S., Akiyama Y., Kataoka H., Kamoto T. *Myopericytoma in urinary bladder: a case report* // *J. Med. Case Rep.* – 2017. – Vol. 11(1). – P. 46. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1226-2>
17. Serkan Ozkent M., Günler T., Gönen M. *A retroperitoneal myopericytoma: The first case located at the retroperitoneal area and not originates from the kidneys. Case Reports* // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2023. – Vol. 66(2). – P. 369-371. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_403_21

АНДАТПА

27 ЖАСТАҒЫ ҚЫЗДА РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬДІ КЕҢІСТІКТЕГІ ЖҰМСАҚ ТІНДЕРДІҢ СІРЕК КЕЗДЕСЕТІН ІСІГІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Г.А. Серікбаев¹, А.К. Құрманалиев¹, Ж.У. Пысанова¹, Р.Е. Қадырбаева¹, Ж.К. Маюкова^{1,2}, А.Т. Әділханова^{1,2}

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²«С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Миоперицитомы – бұл миоперициттің көбеюімен сипатталатын жұмсақ тіндердің ісігі. Ісік теріде және жұмсақ тіндерде орналасқан миоидты жасушалардан пайда болады. Әдетте бұл ісік қатерсіз, бірақ сирек жағдайларда қатерлі болуы мүмкін. Миоперицитомы сирек кездесетін ісік, сондықтан әлемде таралуы туралы нақты деректер шектеулі. Мақалада ретроперитонеальді кеңістіктегі миоперицитоманың клиникалық жағдайы және эпидемиология Мен клиникалық сипаттамаларды талдау үшін әдебиетте сипатталған жағдайларға шолу берілген. Миоперицитоманың жаһандық таралуы туралы нақты деректер аурудың сирек кездесетіндігіне және диагностиканың қиындықтарына байланысты жоқ. Осылайша, миоперицитоманы зерттеу айтарлықтай өзектілікке ие, өйткені бұл сирек кездесетін жұмсақ тіндердің ісігін жақсы түсінуге және басқаруға, сондай-ақ пациенттердің өмір сүру сапасын жақсартуға ықпал етеді.

Зерттеудің мақсаты – 27 жастағы науқаста ретроперитонеальді кеңістіктегі жұмсақ тіндердің миоперицитомасының клиникалық жағдайын сипаттаңыз.

Әдістері: Ретроперитонеальді кеңістіктегі жұмсақ тіндердің миоперицитомасының клиникалық жағдайы сипатталған. PubMed, Cochrane Library, eLIBRARY, CyberLeninka және Google Scholar электронды дерекқорларындағы миоперицитоманың 50 клиникалық жағдайы, соның ішінде клиникалық тексеру нәтижелері, СТ және MRI сияқты аспаптық диагностикалық деректер және биопсиялық материалды гистопатологиялық зерттеу зерттелді.

Нәтижелері: 27 жастағы қыз клиникаға іштің төменгі бөлігіндегі қысымды сипаттағы ауырсынуды туралы шағымдармен жүгінді. Компьютерлік томография (СТ) және магнитті-резонанстық томография (MRI) нәтижелерін қоса алғанда, кешенді тексеру жүргізілінен кейін ретроперитонеальді кеңістіктегі жұмсақ тіндердің миоперицитомасы анықталды. Әрі қарай ретроперитонеальді кеңістіктің

жұмсақ тіндерінің биопсиясы жасалды, миоперицитома диагнозы расталды. Науқас ісікті хирургиялық жолмен алып тастаудан өтті.

Қорытынды: Миоперицитомалар қатерсіз ісіктер ретінде жіктелгенімен, олардың қайталану үрдісіне байланысты күрделі мәселе болып табылады. Баяу өсуіне қарамастан, олар айтарлықтай мөлшерге жетіп, қоршаған құрылымдар мен мүшелерге өсе алады. Демек, хирургтардың тәжірибесі мен шеберлігі ісікті түбегейлі жою үшін хирургиялық араласудың кеңдігінде маңызды рөл атқарады, бұл пациенттің болжамы мен өмір сапасы үшін өте маңызды. Миоперицитомаға арналған радикалды хирургиялық емдеу әсіресе маңызды, өйткені ол неоплазманы толығымен алып тастауға ғана емес, сонымен қатар қайталану қаупін азайтуға мүмкіндік береді, осылайша ұзақ мерзімді нәтижелерді жақсартады және қосымша терапевтік араласулардың қажеттілігін азайтады.

Түйінді сөздер: жұмсақ тіндердің миоперицитомасы, клиникалық зерттеу, қатерсіз ісік, ретроперитонеальді кеңістіктің миоперицитомасы.

ABSTRACT

A RARE RETROPERITONEAL SOFT TISSUE NEOPLASM IN A 27-YEAR-OLD FEMALE: A CLINICAL CASE

G.A. Serikbaev¹, A.K. Kurmanaliev¹, Z.U. Pysanova¹, R.E. Kadyrbaeva¹, Zh.K. Mayukova^{1,2}, A.T. Adilkhanova^{1,2}

¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Myopericytoma is a soft tissue tumor characterized by the proliferation of myopericytes. The tumor originates from myoid cells localized in the skin and soft tissues. Usually, this tumor is benign, but in rare cases, it can be malignant. Myopericytoma is a rare neoplasm, so specific data on its prevalence around the world are limited. The article presents a clinical case of retroperitoneal myopericytoma and a review of the cases described in the literature to analyze the epidemiology and clinical characteristics. Accurate data on the global prevalence of myopericytoma are not available due to the rarity of the disease and the difficulties of diagnosis. Thus, the study of myopericytoma has significant relevance, as it contributes to a better understanding and management of this rare soft tissue tumor and improves patients' quality of life.

The study aimed to describe a clinical case of retroperitoneal soft tissue myopericytoma in a 27-year-old patient.

Methods: The authors present a clinical case of retroperitoneal soft tissue myopericytoma. The descriptions of the other 50 clinical cases of myopericytoma were found in the PubMed, Cochrane Library, eLibrary, CyberLeninka, and Google Scholar electronic databases, including the results of clinical examination, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), and histopathological examination of biopsy material.

Results: A 27-year-old girl went to the clinic complaining of pressure pains in the lower abdomen. A formation in the retroperitoneal space was revealed after a comprehensive examination, including CT and MRI. Further, soft tissue biopsies of the retroperitoneal space were performed, and the diagnosis of myopericytoma was confirmed. The patient was successfully surgically removed from the tumor.

Conclusion: Myopericytomas, although classified as benign tumors, pose a serious problem due to their tendency to relapse. Despite their slow growth, they can reach significant sizes and grow into surrounding structures and organs. Consequently, the experience and skill of surgeons play an important role in the vastness of surgical intervention for radical tumor removal, which is important for the patient's prognosis and quality of life. Radical surgical treatment for myopericytoma is especially important because it allows the complete removal of the neoplasm and minimizes the risk of recurrence, thereby improving long-term results and reducing the need for additional therapeutic interventions.

Keywords: soft tissue myopericytoma, clinical study, benign tumor, retroperitoneal myopericytoma.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Серикбаев Г.А.; научный дизайн – Пысанова Ж.У.; исполнение заявленного научного исследования – Курманалиев А.К.; интерпретация заявленного научного исследования – Кадырбаева Р.Е.; создание научной статьи – Маюкова Ж.К., Адилханова А.Т.

Сведения об авторах:

Серикбаев Г.А. – к.м.н., руководитель центра опухолей костей, мягких тканей и меланом, АО «Казакхский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», тел. +77017329992, e-mail: ganiserikbaev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1380-7949;

Курманалиев А.К. (корреспондирующий автор) – врач центра опухолей костей, мягких тканей и меланом АО «Казакхский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77079755525, e-mail: al-farabinii@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8939-2730;

Пысанова Ж.У. – врач Центра опухолей костей мягких тканей и меланом АО «Казакхский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77016622249, e-mail: Zhanna_88@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4376-1040;

Кадырбаева Р.Е. – онколог-химиотерапевт, АО «Казакхский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77074023344, e-mail: rabiga-92@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8254-8575;

Маюкова Ж.К. – АО «Казакхский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», резидент-онколог НАО «Казакхский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77769126658, e-mail: mayukova.zhanara@icloud.com, ORCID ID: 0009-0009-6458-0802;

Адилханова А.Т. – АО «Казакхский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», резидент-онколог НАО «Казакхский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77470839331, e-mail: adina9331@mail.ru, ORCID ID: 0009-0008-7782-8443.

Адрес для корреспонденции: Курманалиев А.К., АО «Казакхский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», пр-т Абая 91, Алматы, 050022, Республика Казахстан.

СКРИНИНГ РАКА ЛЕГКОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

З.К. АВИЗОВА¹, Е.М. ИЗТЛЕУОВ¹, А.О. МЫСАЕВ²

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актюбе, Республика Казахстан;

²Департамент науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак легкого (РЛ) является главной причиной смертности среди онкологических заболеваний и занимает лидирующее место по числу новых случаев во всем мире. Раннее обнаружение симптомов, точная диагностика и эффективное лечение являются критически важными для повышения выживаемости при РЛ. Скрининговые программы, основанные на применении низкодозной компьютерной томографии (НДКТ), представляют собой многообещающий метод раннего выявления РЛ, что может существенно снизить смертность и повысить шансы на выживание пациентов.

Цель исследования – обзор зарубежных научных публикаций по скринингу рака легкого с использованием низкодозной компьютерной томографии.

Методы: В исследование были включены результаты зарубежных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) скрининга рака легкого (СРЛ) с использованием НДКТ по материалам статей, мета-анализов, систематических обзоров и обзоров. Критерии исключения: публикации, опубликованные до 2013 года; публикации, которые не были представлены в открытом доступе. По результатам поиска было найдено 369 статей, из них 39 литературных источников были включены в данный обзор. Глубина поиска составила 10 лет (2013-2023 гг.).

Результаты: Проведен анализ зарубежных исследований, подтверждающий эффективность метода СРЛ с использованием НДКТ. Представлены данные о результатах РКИ, мета-анализов, систематических обзоров и обзоров, подтверждающие перспективность данного метода в повышении выявляемости РЛ на ранних стадиях, следовательно, повышения выживаемости и снижения смертности.

Заключение: НДКТ доказала свою эффективность в снижении смертности от РЛ, что подтверждено результатами многочисленных исследований. Однако стратегия реализации программы СРЛ должна быть специфичной для каждой страны, в которой она будет осуществляться, учитывая особенности системы здравоохранения. Для достижения оптимальных результатов необходимо продолжить исследования, связанные с внедрением этого метода скрининга, включая анализ его экономической целесообразности, а также оценку долгосрочных результатов и потенциальных нежелательных эффектов.

Ключевые слова: раннее выявление, низкодозная компьютерная томография (НДКТ), рак легкого (РЛ), узловые образования в легких, скрининг.

Введение: На сегодняшний день рак легкого (РЛ) стал основной причиной смертности среди онкологических заболеваний и занял первое место по числу новых случаев заболевания во всем мире. Согласно данным Globocan, в 2022 году число новых случаев РЛ составило примерно 2,48 млн, а число смертей – 1,82 млн, что составляет 12,4% и 18,7% всех случаев и смертей от всех видов рака [1]. Данная проблема актуальна и для нашей страны. РЛ занимает 2-е место по заболеваемости, составив в 2022 году 11,2% всех видов злокачественных новообразований, и сохраняет 1-ю позицию на протяжении последних 38 лет подряд в структуре причин смерти у обоих полов, составив в 2022 году 16,3% [2]. При этом в некоторых регионах показатель заболеваемости и смертности от РЛ превышает среднереспубликанские значения [3].

Основной причиной низких показателей выживаемости при данном заболевании является выявление симптомов на поздней стадии. При диагностике РЛ на ранних стадиях 5-летняя выживаемость составляет примерно от 55% до 60% по сравнению с 4% у пациентов с запущенной стадией заболевания. Несмотря на некоторый прогресс в лечении больных, в частности внедрение иммунотерапии, прогноз для большинства пациентов с поздними стадиями РЛ остается неблагоприятным [4]. Многочисленны-

ми исследованиями доказано, что раннее обнаружение симптомов болезни, правильная диагностика и эффективное лечение имеют решающее значение для повышения выживаемости при РЛ. В связи с этим обращают на себя внимание скрининговые программы на основе низкодозной компьютерной томографии (НДКТ), результаты которых имели достаточно хорошие результаты.

Цель исследования – обзор зарубежных научных публикаций по скринингу рака легкого с использованием низкодозной компьютерной томографии.

Материалы и методы: С целью сбора материалов проведен поиск зарубежных публикаций, включенных в базу данных PubMed, Scopus и Cochrane Central Register of Controlled Trials за период с 2013 по 2023 гг. с использованием следующих ключевых слов: «рак легкого», «опухоль легкого», «низкодозная компьютерная томография», «скрининг», «скрининг рака легкого», «раннее выявление рака легкого». В исследование были включены результаты зарубежных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) скрининга рака легкого (СРЛ) с использованием НДКТ по материалам статей, мета-анализов, систематических обзоров и обзоров. Критерии исключения: публикации, опубликованные до 2013 года; публикации, которые не были представлены в открытом доступе. По ре-

зультатам поиска было найдено 369 статей, из них 39 литературных источников были включены в данный обзор. Глубина поиска составила 10 лет (2013-2023 гг.).

Результаты: Результаты большинства рандомизированных контролируемых исследований СРЛ с использованием НДКТ, проведенных в США, европейских и азиатских странах, показали многообещающие результаты. Так, два наиболее крупных исследования National Lung Screening Trial (NLST) [5] и Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) [6] показали, что СРЛ с использованием НДКТ значительно снижает смертность в популяции с высоким риском.

Самым крупным было исследование NLST (с 2002 по 2011 г.) с участием 53 454 человек в возрасте от 55 до 74 лет, которые являлись курильщиками или бывшими курильщиками со стажем курения ≥ 30 пачка-лет и входили в группу риска по развитию РЛ. Участники были рандомизированы в две группы, в которых в течение 3 лет проводился ежегодный скрининг с использованием НДКТ и рентгенография грудной клетки. После 6,5 летнего периода наблюдения данное исследование продемонстрировало снижение смертности на 20% (95% ДИ 6,8-26,7; $p=0,004$) в группе скрининга по сравнению с контрольной группой [7].

В NELSON (2003 г.), в котором принимали участие 15 792 человек, сравнивалась группа скрининга с использованием НДКТ и группа с отсутствием скрининга. Исследование включало людей в возрасте 50-74 лет с высоким риском развития РЛ: как курильщиков, так и бывших курильщиков со стажем курения >30 пачка-лет. Скрининг проводился в 4 раунда с различной периодичностью: 1) первичный скрининг; 2) через год; 3) через 2 года; 4) через 2,5 года. В 2020 году NELSON опубликовало свои окончательные результаты за 10-летний период наблюдения, сообщив, что кумулятивный коэффициент смертности от РЛ составил 0,76 (95% ДИ 0,61-0,94; $p=0,01$) в группе скрининга по сравнению с контрольной группой, т.е. риск смерти снизился на 24% [7].

Эксперты Целевой группы США по профилактическим услугам (US Preventive Services Task Force, USPSTF), оценивая степень научных доказательств предыдущих исследований как «умеренную», после публикации итоговых результатов NELSON оценили ее как «высокая». Было рекомендовано проведение ежегодного скрининга на РЛ с применением НДКТ у лиц в возрасте от 50 до 80 лет, имеющих стаж курения 20 пачка-лет, курящих или бросивших курить в течение последних 15 лет. При этом предписано, что желательнее прекратить СРЛ, как только у пациента возникают проблемы со здоровьем, существенно влияющие на ожидаемую продолжительность жизни, а также способность или желание пройти хирургическое лечение [8].

Дополнительные РКИ, проведенные в Европе, несмотря на недостаточную мощность, показали аналогичные обнадеживающие результаты. В итальянском исследовании Multicenter Italian Lung Detection Trial (MILD) сравнивались НДКТ с контрольной группой без вмешательства. Исследование включало 4099 лиц в возрасте ≥ 49 лет со стажем курения ≥ 20 пачка-лет. Установлено значительное снижение кумулятивного риска смертности от РЛ на 39% в группе скрининга при 10-летнем наблюдении (отношение рисков (OR) = 0,61;

95% ДИ 0,30-0,95; $p=0,02$) [9]. Немецкое исследование German Lung Cancer Screening Intervention Trial (LUSI) с участием 4052 человек также сравнивало группу скрининга с контрольной группой без вмешательства и обнаружило статистически значимое снижение смертности от РЛ у женщин (OR = 0,31; 95% ДИ 0,10-0,96; $p=0,04$) в группе скрининга [10]. По результатам исследования, проведенного Федеральным управлением радиационной защиты Германии, выявлено снижение смертности от РЛ на 15% при скрининге с использованием НДКТ у лиц группы высокого риска развития [11].

N. Triphuridat и соавт. провели систематический обзор и мета-анализ 14 исследований по СРЛ с применением НДКТ. 13 из них были осуществлены в Восточной Азии с участием азиатов и одно являлось международным исследованием с участием когорт из США, Японии, Китая и Испании. В целом, не-азиаты составляли 21% от общего числа участников. Скрининг прошли 141 396 курильщиков и 109 251 некурящих. Диагностировано 1961 случай РЛ, в том числе 1172 у лиц курящих (0,83%) и 789 среди лиц некурящих (0,72%). Относительный риск диагностирования РЛ составил 1,21 (95% ДИ 0,89-1,65; $I^2=83,85\%$) для курящих по сравнению с не курящими, т.е. разница в риске диагностирования РЛ среди курящих по сравнению с некурящими не является статистически значимой. Мета-анализ также выявил значительно большее количество случаев РЛ, диагностированных при первичном скрининге 95,4% (95% ДИ 84,9-100,0) против 70,9% (95% ДИ 54,6-84,9; $p=0,010$) и на 1 стадии 88,5% (95% ДИ 79,3-95,4; $p=0,010$) против 79,7% (95% ДИ 71,1-87,4; $p=0,071$) среди некурящих и постоянно курящих, соответственно. Авторы пришли к выводу о том, что эффективность применения НДКТ в раннем выявлении РЛ при первичном скрининге одинакова у некурящих и когда-либо куривших азиатов [12].

В другом мета-анализе, проведенном L. Guo и соавт., оценивалась точность популяционных скрининговых исследований РЛ с применением НДКТ, который включал 49 исследований с участием 157 762 человек (38 исследований из Европы и Америки, 9 из Азии). Результат исследований показал, что НДКТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в качестве метода СРЛ. Однако для повышения точности скрининга с применением НДКТ рекомендуют проводить долгосрочное наблюдение за всей исследуемой популяцией [13].

Множество других исследований, проведенных на ограниченном количестве пациентов (DANTE – 1264; DEPISCAN – 1000; DLCS – 4104; ITALUNG – 3206; UKLS – 4055), также показали незначительное снижение смертности от РЛ в группе скрининга НДКТ по сравнению с рентгенографией грудной клетки или отсутствием вмешательства [14-17].

Важным условием для эффективности скрининга и снижения вредных последствий, связанных с ним, является оптимальный набор популяции для скрининга. Для большинства исследований по скринингу РЛ с использованием НДКТ основными критериями отбора участников являлись возраст, пол и стаж курения. Эти исследования продемонстрировали значительное снижение смертности от РЛ. Однако семейный анамнез, генетические полиморфизмы, наличие респираторных заболеваний, ионизирующее излучение, профессио-

нальные воздействия и загрязнение воздуха также являются факторами риска развития РЛ [18]. Существует ряд моделей прогнозирования риска развития РЛ, разработанных и прошедших внешнюю валидацию [19-20].

Анализ статистических данных по РЛ в Республике Казахстан, проведенного отечественными исследователями, позволил выявить закономерности в показателях заболеваемости и смертности, которые зависят от пола и возраста пациентов. Эти данные имеют важное значение при определении групп риска для проведения программ скрининга данного заболевания [21].

Хотим отметить также результаты пилотного проекта по скринингу РЛ с применением НДКТ, реализованного в Казахстане в 2018-2020 гг. В исследовании участвовали жители регионов с высоким уровнем смертности и заболеваемости РЛ, а также с повышенным уровнем радона. Число участников составило 3671 человек в возрасте 40-75 лет. В исследование вошли лица, не имеющие в анамнезе онкологических или тяжелых сопутствующих заболеваний; статус курения не учитывался в качестве критерия включения. Скрининг выявил 74 случая рака легкого, что составило 2,0% от всех выявленных случаев; наиболее распространенным гистологическим типом рака оказалась аденокарцинома. Высокий процент выявления РЛ у некурящих женщин и курящих мужчин подчеркивает значимость скрининга для всех групп населения. Исследователи пришли к выводу, что имеется острая необходимость внедрения скрининга с применением НДКТ в регионах с повышенным уровнем радона [22].

На данный момент the UK Lung Cancer Screening (UKLS) является единственным РКИ, в котором используется модель прогнозирования риска развития РЛ для отбора группы высокого риска при проведении СРЛ [23]. В исследование UKLS были включены участники в возрасте от 50 до 75 лет с риском развития РЛ более 5% в течение следующих 5 лет на основе модели риска Liverpool Lung Project v. 2 (LLPv2). Данная модель риска была внешне подтверждена на основе данных трех независимых исследований, демонстрируя отличия от умеренного до хорошего, с площадью под кривой (area under the curve, AUC) в диапазоне от 0,67 до 0,82. Следующие факторы риска включены в модель для определения 5-летнего риска развития РЛ: возраст, пол, наличие злокачественных новообразований в анамнезе, стаж курения, семейный анамнез РЛ включая возраст развития заболевания, воздействие асбеста и пневмония в анамнезе. Модель риска PLCOM2012 также продемонстрировала многообещающие результаты при расчете 6-летнего риска развития РЛ, показав хорошую дискриминацию с AUC 0,79 после внешней проверки. В сравнении с критериями NLST для отбора популяции с высоким риском, модель риска PLCOM2012 обладала как более высокой чувствительностью (83,0% против 71,1%; $p=0,001$), так и положительной прогностической ценностью (4,0% против 3,4%; $p=0,01$), а также отсутствием потери чувствительности [20]. Таким образом, использование моделей прогнозирования рисков для отбора участников программы скрининга РЛ могло бы повысить ее эффективность, и теперь дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на доработке и независимой валидации существующих моделей прогнозирования рисков.

Один из наиболее важных вопросов касается частоты проведения скрининга. СРЛ с использованием НДКТ, как и любая другая программа скрининга, не проходит без возможных вредных последствий, одним из которых является облучение участников в ходе скрининга. Поэтому важно учитывать факторы, влияющие на соотношение пользы и вреда от скрининга, одним из которых является интервал скрининга. Короткий интервал скрининга может привести к снижению интервальных раковых заболеваний (раковых образований, обнаруженных между раундами скрининга), а следовательно, также к сокращению выявления РЛ на поздних стадиях. Однако короткий интервал действительно влечет за собой повышенное облучение, затраты и возможное увеличение числа ложноположительных результатов, поэтому важно найти соответствующий баланс.

NLST проводил ежегодное скрининговое обследование в течение 3 лет, в то время как в исследовании NELSON использовались интервалы скрининга в 1 год, затем 2 года и затем 2,5 года. После интервала в 2,5 года было обнаружено больше интервальных раков, из которых значительно больше было на поздних стадиях. В результате было сделано заключение, что интервал скрининга в 2,5 года, вероятно, приводит к снижению эффективности скринингового исследования [24]. Однако вопрос об использовании ежегодного по сравнению с двухлетним скринингом по-прежнему обсуждается. Исследование MILD сравнивало ежегодный и двухлетний скрининг и не выявило существенной разницы в количестве интервальных случаев рака [25].

На основе существующих доказательств из исследований по СРЛ и модельных исследований из Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET), Канада и Соединенные Штаты рекомендуют ежегодные интервалы скрининга [26, 27]. Однако другие страны могут выбирать двухлетний скрининг в целях экономии затрат. D.R. Baldwin и др. предлагают несколько подходов для выбора интервалов скрининга. Первый – это корректировка частоты скрининга в зависимости от риска развития РЛ у человека, что означает, что у лиц с более высоким 5-летним риском развития РЛ интервал скрининга будет короче. Второй – корректировка частоты скрининга в зависимости от наличия исходных узлов в легких и обнаруженных новых узлов [28]. Однако, как утверждают другие авторы, это не подтверждается данными из существующих исследований по СРЛ.

Для эффективного СРЛ необходимо оптимальное управление легочными узлами. Исходя из данных существующих клинических исследований по СРЛ с использованием НДКТ, примерно у 50% участников скрининга имеют ≥ 1 обнаруженного узла на этапе начала скрининга [29, 30]. Важно отметить, что более половины обнаруженных узлов имеют размер менее 50 мм³ или максимальный диаметр менее 5 мм, и вероятность развития РЛ не коррелирует с количеством обнаруженных узлов [31]. Более того, в исследовании NELSON у 5%-7% участников, прошедших скрининг НДКТ, был обнаружен новый солидный узел на контрольном обследовании. Даже при малом размере эти новые узлы имели повышенный риск злокачественности, однако количество новых узлов не коррелировало с риском злокачественности [32, 33]. Эти результаты подтвер-

ждают, что каждый узел легкого должен быть оценен независимо, для чего было разработано несколько руководств по управлению легочными узлами.

Оценка легочных узлов в основном осуществляется на основе их размера, роста и типа. В NLST измерение размера легочных узлов осуществлялось на основе максимального диаметра. Это также было рекомендовано в ранней версии руководства Lung-RADS v1.0 (LR) и рекомендациях Флейшнеровского общества. Однако NLST сообщил о значительном числе ложноположительных результатов (24%), что в значительной степени связано с использованием измерений максимального диаметра. Эта гипотеза получила подтверждение, когда NELSON сообщило о снижении ложноположительных результатов за счет измерения объема легочных узлов (волюметрии) [34, 35]. В дальнейшем измерение легочных узлов на основе волюметрии было рекомендовано в последующих руководствах – Lung-RADS v1.1, Британского торакального общества (British Thoracic Society, BTS), Европейского консорциума по СРЛ (European Position Statement on Lung Cancer Screening, EUPS) и в протоколе NELSON-Plus [36-38]. Рост узлов при повторном скрининге также может быть более точно обнаружен при использовании волюметрии вместо диаметра, а также может быть использован для расчета времени удвоения объема (volume doubling time, VDT) [39].

Тип узла также оказался значимым фактором для определения риска злокачественности. Узлы могут быть классифицированы на кальцинированные и некальцинированные, последние в свою очередь делятся на солидные и субсолидные (содержащие солидные компоненты и по типу чистого «матового» стекла). Сольные узлы наиболее распространены при СРЛ. Однако субсолидные узлы ассоциируются с более высоким риском злокачественности, хотя обычно обнаруживаются на предраковой или ранней стадии [40, 41]. Кроме того, риск злокачественности узла также может быть связан с другими характеристиками, такими как его локализация и прикрепление. В исследовании NELSON 82,2% аденокарцином обнаружены в периферических отделах легкого и прилежали к плевре, по сравнению с 17,8%, обнаруженными в середине или по центру легкого. Кроме того, 45,0% всех случаев РЛ были локализованы в правой верхней доле [42]. Таким образом, эти результаты подтверждают предположение, что тактика ведения легочных узлов должна определяться независимо для каждого узла.

Было проведено также множество исследований по оценке экономической эффективности скрининга РЛ, и результаты были различными. Оценка технологий здравоохранения, проведенная Т. Snowsill и др. в 2018 году, оценила использование НДКТ при скрининге РЛ в группах высокого риска в Великобритании и пришла к выводу, что экономическая эффективность и клиническая результативность остаются неопределенными [43]. Недавно опубликованное исследование по микросимуляционному моделированию, проведенное Y. Du и др. в 2020 году на примере голландской популяции, показало, что скрининг РЛ с применением НДКТ является экономически эффективным в группе высокого риска. Они заявили, что проведение СРЛ с применением НДКТ оказалось наиболее экономически эффектив-

ным, если его проводить ежегодно у мужчин в возрасте 55-80 лет, которые были заядлыми курильщиками, и раз в два года у женщин в возрасте 50-80 лет, которые также были заядлыми курильщиками [44]. Аналогичные результаты были получены в ходе анализа экономической эффективности, проведенного в Швейцарии и несколько менее выраженный эффект наблюдался в популяции Германии [45, 46].

В США использовали четыре независимо разработанные модели микросимуляции для оценки экономической эффективности СРЛ в соответствии с рекомендациями по максимальному возрасту USPSTF (80 лет), Центров Medicare и Medicaid Services (77 лет) и NLST (74 года). По утверждению S.D. Criss и др., все вышеупомянутые стратегии скрининга являются экономически эффективными с учётом инкрементального коэффициента «затраты-эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) в размере 96 700 \$, 68 600 \$ и 49 200 \$, соответственно. Все они подпадают под порог готовности платить в размере 100 000 \$ за год жизни с поправкой на качество (per QALY) в США [47]. В Канаде К. Ten Haaf и соавт. установили, что при скрининге НДКТ лиц в возрасте 55-75 лет со стажем курения ≥ 40 лет ICER составляет 41 136 канадских долларов per QALY, что ниже порога в 50 000 канадских долларов [48]. Имитационное исследование в популяции Австралии основываясь на критериях отбора NLST установило, что скрининг с использованием НДКТ вряд ли будет экономически эффективным, поскольку ICER составляет 233 000 австралийских долларов, что превышает порог в размере 30 000-50 000 австралийских долларов per QALY [49].

Обсуждение: Наиболее крупные исследования, такие как NLST и NELSON, продемонстрировали заметное снижение смертности (20% и 24%) в популяции, подверженной высокому риску, при использовании ежегодного скрининга НДКТ. В исследовании MILD было выявлено снижение кумулятивного риска смертности от РЛ на 39% при 10-летнем наблюдении, а LUSI показало статистически значимое снижение смертности у женщин в группе скрининга. Ряд других исследований (DANTE, DEPISCAN, DLCS, ITALUNG, UKLS) указывают на незначительное снижение смертности от РЛ при применении НДКТ. Эти результаты подчеркивают потенциальную значимость СРЛ с использованием НДКТ в раннем обнаружении и снижении смертности от этого заболевания, особенно среди лиц с высоким риском развития. Мета-анализы установили, что НДКТ эффективно выявляет РЛ как у курящих, так и у некурящих лиц азиатского происхождения. Высокая степень выявляемости РЛ на первичном скрининге подчеркивает важность этого метода для ранней диагностики заболевания. Отмечается также высокая чувствительность и специфичность НДКТ как метода СРЛ, однако для повышения точности рекомендуется проводить долгосрочное наблюдение за пациентами.

Использование моделей прогнозирования риска развития РЛ для отбора участников программы скрининга имеет важное значение в повышении эффективности скрининга и снижении его вредных последствий. Результаты исследований подтверждают, что модели LLPv2 и PLCOM2012 обладают хорошей дискриминацией и могут быть эффективными инструментами для отбора участников скрининговых программ. Исследования,

такие как NLST и NELSON, указывают на значительное влияние интервала скрининга на число интервальных раковых случаев и их стадии. В Канаде и США рекомендуют ежегодные интервалы скрининга, однако по мнению исследователей, другие страны могут выбирать двухлетний скрининг из-за экономических соображений. Данные NLST и NELSON указывают на значимость индивидуального подхода к оценке каждого узла и необходимость учета различных характеристик при определении тактики ведения и последующего наблюдения. Экономическая эффективность СРЛ с использованием НДКТ, несомненно, варьируется в зависимости от страны, в которой планируется проведение скрининга.

Заключение: Применение НДКТ для СРЛ доказало свою эффективность в снижении смертности от этого заболевания, что подтверждено результатами многочисленных исследований. Этот метод скрининга находится на пороге внедрения в группах с высоким риском. Стратегия реализации программы СРЛ должна быть специфичной для страны, в которой она будет осуществляться, и для достижения оптимальных результатов необходимо продолжить исследования, связанные с внедрением этого метода скрининга. Перенаправление внимания на такие исследования поможет достичь основной цели – создание доступных по цене и применимых программ скрининга НДКТ для лиц высокого риска.

Список использованных источников:

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN Lung Cancer Facts Sheet 2022. <https://gco.iarc.fr/today/data/fact-sheets-cancers#cancers>. 10.05.2024.
2. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические материалы). – Алматы: АО «КазНИИОУР». 2023. – 430 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2022 god (statisticheskie i analiticheskie materialy). – Almaty: AO «KazNIIOR». 2023. – 430 s. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.52532/1-09-2023-1-430>
3. Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Zholdybay Zh.Zh., Panina A.S. Lung cancer epidemiology in the Republic of Kazakhstan // *Oncol. Radiol. Kazakhstan*. – 2019. – N. 2 (52). – P. 10-16. https://oncojournal.kz/docs/2019-god-vypusk-52-nomer-2_12-18.pdf
4. Miller K.D., Siegel R.L., Lin C.C., Mariotto A.B., Kramer J.L., Rowland J.H., Stein K.D., Alteri R., Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 // *CA*. – 2016. – Vol. 66 (4). – P. 271-289. <https://doi.org/10.3322/caac.21349>
5. Passiglia F., Cinquini M., Bertolaccini L., Del Re M., Facchinetti F., Ferrara R., Franchina T., Larici A.R., Malapelle U., Menis J., Passaro A., Pilotto S., Ramella S., Rossi G., Trisolini R., Novello S. Benefits and harms of lung cancer screening by chest computed tomography: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39 (23). – P. 2574-2585. <https://doi.org/10.1007/s11547-022-01471-y>
6. Jonas D.E., Reuland D.S., Reddy S.M., Nagle M., Clark S.D., Weber R.P., Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence reports and systematic review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325 (10). – P. 971-987. <https://doi.org/10.2196/34264>
7. Oudkerk M., Liu S., Heuvelmans M.A., Walter J.E., Field J.K. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction – evidence, pitfalls and future perspectives // *Nature Rev. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 18 (3). – P. 135-151. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00432-6>
8. Krist A.H., Davidson K.W., Mangione C.M., Barry M.J., Caughey A.B., Davis E.M., Donahue K.E., Doubeni C.A., Kubik M., Landefeld C.S., Li L., Ogedegbe G., Owens D.K., Pbert L., Silverstein M., Stevermer J., Tseng C., Wong J.B. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325 (10). – P. 962-970. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>
9. Pastorino U., Silva M., Sestini S., Sabia F., Boeri M., Cantarutti A., Sverzellati N., Sozzi G., Corrao G., Marchiano A. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30 (7). – P. 1162-

1169. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz117>

10. Becker N., Motsch E., Trotter A., Heussel C.P., Dienemann H., Schnabel P.A., Kauczor H., Maldonado S.G., Miller A.B., Kaaks R., Delorme S. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—results from the randomized German LUSI trial // *Int. J. Cancer*. – 2020. – Vol. 146 (6). – P. 1503-1513. <https://doi.org/10.1002/ijc.32486>
11. Reck M., Dettmer S., Kauczor H.U., Kaaks R., Reinmuth N., Vogel-Claussen J. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: current status in Germany // *Deutsches Ärzteblatt Int.* – 2023. – Vol. 120 (23). – P. 387-392. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0099>
12. Triphuridat N., Zhang Z.S., Nagasaka M., Gao Y., Zhao J.J., Syn N.L., Hanaoka T., Ou S.I., Shum E. Low-dose computed tomography (LDCT) lung cancer screening in Asian female never-smokers is as efficacious in detecting lung cancer as in Asian male ever-smokers: a systematic review and meta-analysis // *J. Thorac. Oncol.* – 2023. – Vol. 18 (6). – P. 698-717. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.01.094>
13. Guo L., Yu Y., Yang F., Gao W., Wang Y., Xiao Y., Du J., Tian J., Yang H. Accuracy of baseline low-dose computed tomography lung cancer screening: a systematic review and meta-analysis // *Chinese Med. J.* – 2023. – Vol. 136 (09). – P. 1047-1056. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002353>
14. Infante M., Cavuto S., Lutman F.R., Passera E., Chiarenza M., Chiesa G., Chiesa G., Brambilla G., Angeli E., Aranzulla G., Chiti A., Scorsetti M., Navarria P., Cavina R., Ciccarelli M., Roncalli M., Destro A., Bottoni E., Voulaz E., Errico V., Ferraroli G., Finocchiaro G., Toschi L., Santoro A., Alloisio M. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography // *AJRCCM*. – 2015. – Vol. 191 (10). – P. 1166-1175. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1475OC>
15. Wille M.M.W., Dirksen A., Ashraf H., Saghir Z., Bach K.S., Brodersen J., Clementsen P.F., Hansen H., Larsen K.R., Mortensen J., Rasmussen J.F., Seersholm N., Skov B.G., Thomsen L.H., Tonnesen P., Pedersen J.H. Results of the randomized Danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling // *AJRCCM*. – 2016. – Vol. 193 (5). – P. 542-551. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1040OC>
16. Paci E., Puliti D., Lopes Pegna A., Carrozzi L., Picozzi G., Falaschi F., Pistelli F., Aquilini F., Ocello C., Zappa M., Carozzi F.M., Mascalchi M. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial // *Thorax*. – 2017. – Vol. 72 (9). – P. 825-831. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209825>
17. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis // *Lancet Regional Health Eur.* – 2021. – Vol. 10 (100179). – P. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100179>
18. Malhotra J., Malvezzi M., Negri E., La Vecchia C., Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide // *ERJ*. – 2016. – Vol. 48 (3). – P. 889-902. <https://doi.org/10.1183/13993003.00359-2016>
19. Tammemägi M.C., Katki H.A., Hocking W.G., M.D., Church T.R., Caporaso N., Kvale P.A., M.D., Chaturvedi A.K., Silvestri G.A., Riley T.L., Commins J., Berg C.D. Selection criteria for lung-cancer screening // *New Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368 (8). – P. 728-736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211776>
20. Lancaster H.L., Heuvelmans M.A., Oudkerk M. Low-dose computed tomography lung cancer screening: Clinical evidence and implementation research // *JOIM*. – 2022. – Vol. 292 (1). – P. 68-80. <https://doi.org/10.1111/joim.13480>
21. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Жолдыбай Ж.Ж., Жылкайдарова А.Ж., Панина А.С. Рак легких в Республике Казахстан: половозрастные особенности // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2020. – N. 1 (55). – С. 4-10 [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Zholdybay Zh.Zh., Zhylkaidarova A.Zh., Panina A.S. Rak legkih v Respublike Kazakhstan: polovozrastnyye osobennosti // *Onkologiya i radiologiya Kazakhstan*. – 2020. – N. 1 (55). – S. 4-10 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2020-1-55-4-10>
22. Panina A., Kaidarova D., Zholdybay Z., Ainakulova A., Amankulov J., Toleshbayev D., Zhakenova Z., Khozhayev A. Lung Cancer Screening With Low-dose Chest Computed Tomography: Experience From Radon-contaminated Regions in Kazakhstan // *J. Prevent. Med. Public Health*. – 2022. – Vol. 55 (3). – P. 273-279. <https://doi.org/10.3961/jpmph.21.600>
23. Field J.K., Duffy S.W., Baldwin D.R., Brain K.E., Devaraj A., Eisen T., Green B.A., Holemans J.A., Kavanagh T., Kerr K.M., Ledson M., Lifford K.J., McDonald F.E., Nair A., Page R.D., Parmar M.K.B., Rintoul R.C., Screaton N., Wald N.J., Weller D., Whynes D.K., Williamson P.R., Yadegarfar G., Hansell D.M. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer // *Health Technol. Assess.* – 2016. – Vol. 20 (40). – P. 1-146. <https://doi.org/10.3310/hta20400>
24. Yousaf-Khan Y., van der Aalst C., de Jong P.A., Heuvelmans M., Scholten E., Lammers J., van Ooijen P., Nackaerts K., Weenink C., Groen H., Vliegthart R., Haaf K.T., Oudkerk M., de Koning H. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval // *Thorax*. – 2017. – Vol. 72 (1). – P. 48-56. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208655>
25. Sverzellati N., Silva M., Calareso G., Galeone C., Marchiano A., Sestini S., Sozzi G., Pastorino U. Low-dose computed tomography for lung cancer

screening: comparison of performance between annual and biennial screen // *Eur. Radiol.* – 2016. – Vol. 26. – P. 3821-3829. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4228-3>

26. Meza R., Jeon J., Toumazis I., Haaf K.T., Cao P., Bastani M., Han S.S., Blom E.F., Jonas D.E., Feuer E.J., Plevritis S.K., de Koning H.J., Kong C.Y. Evaluation of the benefits and harms of lung cancer screening with low-dose computed tomography: modeling study for the US Preventive Services Task Force // *JAMA.* – 2021. – Vol. 325 (10). – P. 988-997. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1077>

27. Canadian Task Force on Preventive Health Care Recommendations on screening for lung cancer // *CMAJ.* – 2016. – Vol. 188 (6). – P. 425-432. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151421>

28. Baldwin D.R., Duffy S.W., Devaraj A., Field J.K. Optimum low dose CT screening interval for lung cancer: the answer from NELSON? // *Thorax.* – 2017. – Vol. 72 (1). – P. 6-7. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209011>

29. Sigel K.M., Xu D., Weber J., Wisnivesky J.P., Celedón J.C., de la Hoz R.E. Prevalence of pulmonary nodules detected by computed tomography in World Trade Center rescue and recovery workers // *Ann. ATS.* – 2020. – Vol. 17 (1). – P. 125-128. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201907-517RL>

30. Kim H., Kim H.Y., Goo J.M., Kim Y. Lung cancer CT screening and Lung-RADS in a tuberculosis-endemic country: the Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS) // *Radiology.* – 2020. – Vol. 296 (1). – P. 181-188. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192283>

31. Heuvelmans M.A., Walter J.E., Peters R.B., de Bock G.H., Yousaf-Khan U., van der Aalst C.M., van der Aalst C.M., Harry G.J., M.; Kristiaan N., van Ooijen Peter M.A., de Koning H.J. Relationship between nodule count and lung cancer probability in baseline CT lung cancer screening: The NELSON study // *Lung Cancer.* – 2017. – Vol. 113. – P. 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.08.023>

32. Walter J.E., Heuvelmans M.A., de Jong P.A., Vliegenthart R., van Ooijen P.M.A., Peters R.B., Haaf K.T., Yousaf-Khan U., van der Aalst C.M., de Bock G.H., Mali W., Groen H.J.M., de Koning H.J., Oudkerk M. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17 (7). – P. 907-916. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30069-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30069-9)

33. Walter J.E., Heuvelmans M.A., de Bock G.H., Yousaf-Khan U., Groen H.J.M., van der Aalst C.M., Nackaerts K., van Ooijen P.M.A., de Koning H.J., Vliegenthart R., Oudkerk M. Relationship between the number of new nodules and lung cancer probability in incidence screening rounds of CT lung cancer screening: The NELSON study // *Lung Cancer.* – 2018. – Vol. 125. – P. 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.007>

34. de Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A., Scholten E.T., Nackaerts K., Heuvelmans M.A., Lammers J.J., Weenink C., Yousaf-Khan U., Horeweg N., van 't Westeinde S., Mathias Prokop M., Mali W.P., Hoesein M.F.A., van Ooijen P.M.A., Aerts J.G.J., den Bakker M.A., Thunnissen E., Verschakelen J., Vliegenthart R., Walter J.E., Haaf K.T., Groen H.J.M., Oudkerk M. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial // *New Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382 (6). – P. 503-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>

35. Han D., Heuvelmans M.A., Vliegenthart R., Rook M., Dorrius M.D., de Jonge G.J., Walter J.E., van Ooijen, P.M.A., de Koning H.J., Oudkerk M. Influence of lung nodule margin on volume-and diameter-based reader variability in CT lung cancer screening // *BJR.* – 2018. – Vol. 91 (1090). – Art. no. 20170405. – P. 1-9. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170405>

36. Lung-RADS Version 1.1. American College of Radiology. Дата публикации: 2019. https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADSAssessmentC..._Дата_документа: 15.04.2024

37. Oudkerk M., Devaraj A., Vliegenthart R., Henzler T., Prosch H., Hessel C.P., Bastarriga G., Sverzellati N., Mascialchi M., Delorme S., Baldwin D.R., Callister M.E., Becker N., Heuvelmans M.A., Rzyman W., Infante M.V., Pastorino U., Pedersen J.H., Paci E., Duffy S.W., de Koning H., Field J.K. European position statement on lung cancer screening // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18 (12). – P. 754-766. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30861-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30861-6)

38. Baldwin D.R., Callister M.E.J. The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules // *Thorax.* – 2015. – Vol. 70 (8). – P. 794-798. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207221>

39. Heuvelmans M.A., Vliegenthart R., de Koning H.J., Groen H.J.M., van Putten M.J.A.M., Yousaf-Khan U., Weenink C., Nackaerts K., de Jong P.A., Oudkerk M. Quantification of growth patterns of screen-detected lung cancers: the NELSON study // *Lung Cancer.* – 2017. – Vol. 108. – P. 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.02.021>

40. Horeweg N., van Rosmalen J., Heuvelmans M.A., van der Aalst C.M., Vliegenthart R., Scholten E.T., ten Haaf K., Nackaerts K., Lammers J.J., Weenink C., Groen H.J., van Ooijen P., de Jong P.A., de Bock G.H., Mali W., de Koning, H.J., Oudkerk M. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15 (12). – P. 1332-1341. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70389-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70389-4)

41. Walter J.E., Heuvelmans M.A., Yousaf-Khan U., Dorrius M.D., Thunnissen E., Schermann A., Groen H.J.M., van der Aalst C.M., Nackaerts K., Vliegenthart R., de Koning H.J., Oudkerk M. New subsolid pulmonary nodules in lung cancer screening: the NELSON trial // *J. Thorac. Oncol.* – 2018. – Vol. 13 (9). – P. 1410-1414. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.006>

42. Horeweg N., van der Aalst C.M., Thunnissen E., Nackaerts K., Weenink C., Groen H.J.M., Lammers J.J., Aerts J.G., Ernst T Scholten, van Rosmalen J., Mali W., Oudkerk M., de Koning H.J. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial // *AJRCCM.* – 2013. – Vol. 187 (8). – P. 848-854. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1651OC>

43. Snowsill T., Yang H., Griffin E., Long L., Varley-Campbell J., Coelho H., Robinson S., Hyde C. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation // *Health Technol. Assess.* – 2018. – Vol. 4 (20). – P. 1-11. <https://doi.org/10.3310/hta22690>

44. Du Y., Sidorenkov G., Heuvelmans M.A., Groen H.J.M., Vermeulen K.M., Greuter M.J.W., de Bock G.H. Cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography in heavy smokers: a microsimulation modelling study // *Eur. J. Cancer.* – 2020. – Vol. 135. – P. 121-129. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.004>

45. Tomonaga Y., Ten Haaf K., Frauenfelder T., Kohler M., Kouyos R.D., Shilaih M., Lorez M., de Koning H.J., Schwenkglens M., Puhon M.A. Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking—a modelling study // *Lung Cancer.* – 2018. – Vol. 121. – P. 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.008>

46. Hofer F., Kauczor H.U., Stargardt T. Cost-utility analysis of a potential lung cancer screening program for a high-risk population in Germany: A modelling approach // *Lung Cancer.* – 2018. – Vol. 124. – P. 189-198. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.036>

47. Criss S.D., Cao P., Bastani M., Ten Haaf K., Chen Y., Sheehan D.F., Blom E.F., Toumazis I., Jeon J., de Koning H.J., Plevritis S.K., Meza R., Kong C.Y. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening in the United States: a comparative modeling study // *Ann. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 171 (11). – P. 796-804. <https://doi.org/10.7326/M19-0322>

48. Ten Haaf K., Tammemägi M.C., Bondy S.J., van der Aalst C.M., Gu S., McGregor S.E., Nicholas G., de Koning H.J., Paszat L.F. Performance and cost-effectiveness of computed tomography lung cancer screening scenarios in a population-based setting: a microsimulation modeling analysis in Ontario, Canada // *PLoS Med.* – 2017. – Vol. 14 (2). – P. 1-20. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002225>

49. Wade S., Weber M., Caruana M., Kang Y-J., Marshall H., Manser R., Vinod S., Rankin N., Fong K., Canfell K. Estimating the cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography for high-risk smokers in Australia // *J. Thorac. Oncol.* – 2018. – Vol. 13 (8). – P. 1094-1105. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.006>

АНДАТПА

ТӨМЕН ДОЗАЛЫ КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯ КӨМЕГІМЕН ӨКПЕНІҢ КАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ СКРИНИНГІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

З.К. Авизова¹, Е.М. Изтлеуов¹, А.О. Мысаев²

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы;

²Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің ғылым және адами ресурстар департаменті, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: 2022 Өзектілігі: Өкпенің қатерлі ісігі онкологиялық аурулар арасындағы өлім-жітімнің негізгі себебі болып табылады және бүкіл әлемде жаңа жағдайлардың саны бойынша жетекші орын алады. Симптомдарды ерте анықтау, дәл диагноз қою және тиімді емдеу өкпенің қатерлі ісігі жағдайында өміршеңдікті арттыру үшін аса маңызды табылады. Төмен дозалы компьютерлік томография (ТДКТ) негізделген скринингтік бағдарламалар өкпенің қатерлі ісігін ерте анықтаудың болашағы мол әдісі болып табылады, бұл өз кезегінде өлім-жітімді айтарлықтай төмендетіп, пациенттердің өмір сүру мүмкіндігін арттырады.

Зерттеудің мақсаты – төмен дозалы компьютерлік томографияны қолдана отырып өкпенің қатерлі ісігінің скринингісін жүргізу бойынша шетелдік ғылыми басылымдарға шолу.

Әдістері: Жұмыс мақалалар, мета-талдаулар, жүйелі шолулар және шолулардың материалдары бойынша ТДКТ пайдалана отырып өкпе обырын скринингтеу бойынша шетелдік рандомизацияланған бағыланатын зерттеулердің (РБЗ) нәтижелерін қамтиды. енгізілді. Алып тастау критерийлері: 2013 жылға дейін жарияланған басылымдар; көпшілікке ұсынылмаған басылымдар. Іздеу нәтижелері бойынша 369 мақала табылды, соның ішінде 39 әдеби дереккөзге сілтеме жасалды. Іздеу тереңдігі 10 жыл болды (2013-2023).

Нәтижелері: ТДКТ қолдана отырып өкпенің қатерлі ісігін скринингтеу әдісінің тиімділігін растайтын шетелдік зерттеулерге талдау жасалды. РБЗ-дің, мета-талдаулардың, жүйелі шолулардың және шолулардың нәтижелері туралы мәліметтер осы әдістің өкпенің қатерлі ісігін ерте сатыларында анықтауда, демек, өмір сүруді арттырудағы және өлімді азайтудағы мүмкіндігін растайды.

Қорытынды: ТДКТ өкпенің қатерлі ісігінен болатын өлім-жітімді төмендетуде тиімді екенін дәлелдеді, бұл көптеген зерттеулердің нәтижелерімен расталды. Дегенмен, өкпенің қатерлі ісігінің скринингі бағдарламасын енгізу стратегиясы ол жүзеге асырылатын елдің денсаулық сақтау жүйесінің ерекшеліктерін ескере отырып, әрбір елде өзіне тән ерекшелікпен жүзеге асырылуы керек. Оңтайлы нәтижелерге қол жеткізу үшін скринингті енгізу әдісі, соның ішінде оның экономикалық тиімділігін талдауды қоса алғанда, сондай-ақ ұзақ мерзімді нәтижелерді және ықтимал жағымсыз әсерлерді бағалау бойынша қосымша зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: ерте анықтау, төмен дозалы компьютерлік томография (ТДКТ), өкпе обыры, өкпедегі түйіндер, скрининг.

ABSTRACT

LUNG CANCER SCREENING WITH LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY: A LITERATURE REVIEW

Z.K. Avizova¹, Y.M. Iztleuov¹, A.O. Myssayev²

¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University* NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan;

²Department of Science and Human Resources, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Lung cancer (LC) is the leading cause of death among oncological diseases and occupies a leading position in the number of new cases worldwide. Early detection of symptoms, precise diagnosis, and effective treatment are crucial for increasing lung cancer survival rates. Low-dose computed tomography (LDCT) screening programs represent a promising method for early lung cancer detection, which can substantially decrease mortality rates and improve patient survival prospects.

The study aimed to review foreign scientific publications on lung cancer screening using low-dose computed tomography.

Methods: The study included the results of foreign randomized controlled trials (RCTs) of lung cancer screening using LDCT, based on articles, meta-analyses, systematic reviews, and reviews. Exclusion criteria included publications published before 2013; publications that were not publicly available. The search results yielded 369 articles, of which 39 literary sources were included in this review. The search covered a depth of 10 years (2013-2023).

Results: An analysis of foreign studies was performed that confirmed the effectiveness of low-dose computed tomography in the detection of lung cancer. Data from randomized controlled trials, meta-analyses, systematic reviews and reviews are presented, confirming the potential of this method to improve early stage lung cancer detection, thus improving survival rates and reducing mortality.

Conclusion: LDCT has been shown to be effective in reducing lung cancer mortality, as confirmed by the results of numerous studies. However, the strategy to implement the lung cancer screening program should be specific to each country in which it will be implemented, taking into account the specifics of the health system. To achieve optimal results, it is necessary to continue research related to the implementation of this screening method, including an analysis of its economic feasibility, as well as an assessment of long-term results and potential undesirable effects.

Keywords: early detection, low-dose CT (LDCT), lung cancer (LC), lung nodules, screening.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию, научный дизайн, интерпретация заявленного научного исследования – Авизова З.К.; Изтлеуов Е.М.; Мысаев А.О.; исполнение заявленного научного исследования, создание научной статьи – Авизова З.К.

Сведения об авторах:

Авизова З.К. (корреспондирующий автор) – докторант первого года обучения НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77477935005, e-mail: zeinepavizova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5540-0229;

Изтлеуов Е.М. – к.м.н., доцент, руководитель кафедры радиологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77756988866, e-mail: iztleuov@zkm.kz, ORCID ID: 0000-0002-5303-8593;

Мысаев А.О. – PhD, ассоциированный профессор, заместитель директора Департамента науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения Республики Казахстан, тел. +7172743014, e-mail: amyssayev@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7332-4856.

Адрес для корреспонденции: Авизова З.К., НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», улица Маресьева 68, Актобе 030000, Республика Казахстан.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.М. ДЖАНТЕМИРОВА^{1,2}, М.С. МАУЛЕТБАЕВ^{1,2}, А.Т. БЕКИШЕВА^{1,2},
А.М. КУКАНОВА¹, Д.Н. АХМЕДИН^{1,2}, А.К. МАКИШЕВ^{1,2}

¹НАО «Медицинский Университет Астана», Астана, Республика Казахстан;

²ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Несмотря на улучшение ранней диагностики, рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных видов злокачественных опухолей в Республике Казахстан, затрагивая около 5000 женщин ежегодно. Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения онкологии молочной железы. Стремительное развитие и совершенствование различных методов реконструктивно-пластических операций и приборов играют важную роль в медицинской, психологической и социальной реабилитации пациентов, страдающих РМЖ, позволяя достичь лучших результатов с точки зрения как эстетики, так и функциональности. Постмастэктомический синдром (ПМЭС) является комплексом осложнений оперативной резекции опухоли и затрагивает почти половину женщин, подвергшихся этому вмешательству.

Цель исследования – анализ хирургических методов профилактики постмастэктомического синдрома в целях улучшения исходов, течения послеоперационного периода и качества жизни пациенток.

Методы: Проведен анализ данных MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials для отбора и анализа релевантной информации за последние 10 лет по ключевым словам: «постмастэктомический синдром», «мастэктомия», «лимфедема», «брахиоплексит».

Результаты: Анализ литературы показал, что лечение ПМЭС требует комплексного подхода, поскольку проявления ПМЭС могут варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей, объема хирургического вмешательства и других индивидуальных факторов. Эффективность вмешательств варьировалась: некоторые показали многообещающие результаты в снижении интенсивности боли, тогда как другие продемонстрировали улучшение функциональных результатов и качества жизни. Так, было установлено, что ультразвуковая диссекция превосходит электрокоагуляцию в вопросах интраоперационной кровопотери, объема лимфореи, средней продолжительности нахождения в стационаре. Лимфовенозные анастомозы являются трудновоспроизводимой техникой, однако зарегистрирована 95% эффективность в профилактике лимфедемы. Аутологичная трансплантация жировой ткани решает несколько проблем, одна из которых – снижение хронического болевого синдрома (>6 месяцев) на 3,1 балла. Брахиоплексит и ассоциированные осложнения можно предотвратить во время операции.

Заключение: Учитывая вариабельность осложнений ПМЭС целесообразно предотвратить бремя и финансовые затраты на реабилитацию в послеоперационном периоде. Рассмотренные в обзоре литературы хирургические методы профилактики могут применяться интраоперационно, существенно снижая риск ПМЭС.

Ключевые слова: постмастэктомический синдром, хирургия, профилактика, мастэктомия, лимфедема, брахиоплексит, хроническая боль.

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей причиной смерти в структуре злокачественных новообразований среди женщин. Мастэктомия остается одним из основных методов терапии, около 37-40% женщин проходят данное оперативное вмешательство [1]. У 20-68% этих пациентов развивается постмастэктомический синдром (ПМЭС), который является хроническим и развивается в первые несколько месяцев после операции [2].

ПМЭС представляет собой совокупность клинических проявлений в виде дефекта молочной железы и близлежащих тканей после мастэктомии, рубцовых дефектов подмышечной области (контрактура), болевого синдрома в области операции, лимфедемы, снижении мышечной силы верхней конечности и брахиоплексита.

Лимфедема верхних конечностей негативно влияет на повседневную жизнь пациентов, представляя пожизненное бремя, поэтому профилактика во время хирургического вмешательства является одним из методов предупреждения развития данного осложнения [3]. Долгосрочно данный симптом приводит к хронической боли, отеку, ограниченной функции конечности, снижает эмо-

циональное благополучие и качество жизни. Пациенты вынуждены создавать компенсаторные стратегии движения для выполнения ежедневных задач. Лимфедема создает значительное финансовое потери для пациентов, лиц, осуществляющих уход, государственного бюджета. Так, в США было рассчитано, что стоимость лечения пациенток с развившейся вторичной лимфедемой более чем на 11,000 долларов выше, по сравнению с контрольной группой [4]. Не существует единого инструмента для оценки данного осложнения, но есть различные объективные инструменты и более субъективное клиническое обследование. Отсутствие стандартизированных методов и протоколов оценки лимфедемы было проблематичным в течение десятилетий, ограничивая понимание распространенности данного осложнения и результатов терапии. Например, в крупном, проспективном исследовании пациентов с инвазивным РМЖ сообщалось о кумулятивных показателях лимфедемы в 23,8% [5]. Мастэктомия и лучевая терапия были связаны со значительно более высоким риском развития осложнений, чем люмпэктомия [6]. Рандомизированное исследование женщин, пролеченных хирургическим вмешательством/адио-

вантной терапией, показало, что у пациентов, пролеченных региональным облучением ЛУ, частота лимфедемы повышалась до 63% [7].

Брахиоплексит является редким осложнением после проведенной мастэктомии, так, частота составляет ~0,2% всех случаев, при этом от 7% до 10% случаев являются ятрогенными. Обычно данное осложнение нивелируется техникой проведения операции и не нуждается в дополнительных методах. Частота невропатий плечевого сплетения может быть снижена отведением руки пациента, при этом угол отведения должен быть < 90 градусов, а рука и предплечье должны быть в полной супинации [8].

Цель исследования – анализ хирургических методов профилактики постмастэктомического синдрома в целях улучшения исходов, течения послеоперационного периода и качества жизни пациенток.

Материалы и методы: Систематический поиск исследовательских работ проводился для выявления соответствующих публикаций за период с января 2019 по январь 2024 года по хирургическим методам профилак-

тики ПМЭС. Электронный поиск проведен в научных базах данных The Lancet, поисковой системы PubMed, The Cochrane Library, eLIBRARY. Поиск осуществлялся по ключевым словам, таким как: «постмастэктомический синдром», «хирургические методы профилактики ПМЭС», «лимфедема», «брахиоплексит», «дефекты ткани молочной железы», «контрактура после мастэктомии», «модифицированная мастэктомия». Поиск осуществлялся на русском и английском языках, выбиралась только актуальная литература за последние 5 лет. На этапе отбора исследований исключались обзорные статьи, комментарии, редакционные статьи, исследования на животных и тезисы международных конференций (Рисунок 1). Критериями включения в анализ результатов исследований были: ретроспективные и проспективные исследования профилактики ПМЭС, важным аспектом вмешательства являлось превентивная методика выполнения, именно во время самой мастэктомии; исследования модификаций мастэктомии и улучшенных приборов для снижения рисков послеоперационных осложнений.



Рисунок 1 – Блок-схема включенных исследований в обзор литературы [9]

Результаты: К хирургическим методам профилактики ПМЭС можно отнести модификации мастэктомии, а также использование современных инструментов в целях меньшего негативного влияния на ткани, нервы и лимфатические сосуды, а также методы сохранения и пересадки здоровых лимфатических узлов (ЛУ). Было доказано, что пациенты, которые прошли мастэктомию с аксиллярной лимфаденэктомией, чаще сообщали о симптомах, связанных с лимфедемой, по сравнению с теми, у кого была проведена биопсия сторожевого ЛУ с сохранением интактных ЛУ ($p < 0,05$) [10]. В исследовании Abdelhamid и авт. риск развития лимфедемы составил 20,9% для пациентов, перенесших диссекцию сторожевых ЛУ по сравнению с использованием подмышечного обратного картирования ЛУ (6,5%), соответственно [11].

В исследовании Deoḡi и др. были изучены результаты 70 женщин, прошедших модифицированную радикальную мастэктомию с использованием ультразвукового диссектора Sonosа 400 (Sering, Германия) [12]. Средний возраст пациенток составил 50,54 лет, среднее время, затраченное на аксиллярную диссекцию – 30,86 минут (по сравнению с 40,63 минут при электрической диссекции). Средняя кровопотеря во время операции была меньше в группе использования ультразвукового диссектора (5,51 против 7,20, $p < 0,001$). Конечными точками стали: количество лимфы в послеоперационном периоде, боль после операции, послеоперационные осложнения, такие как некроз лоскута и образование серомы. Показатель лимфедемы и процент пациентов с острой болью в раннем послеоперационном периоде в группе использова-

ния ультразвуковой диссекции были меньше ($p < 0,001$) [12]. Данные вышеуказанного исследования согласовываются с исследованием Lee и соавт., где было подтверждено превосходство ультразвукового диссектора по сравнению со скальпелем в отношении послеоперационных осложнений, таких как образование серомы и гематом, сокращении времени операции, уменьшении интраоперационного кровотечения [13].

Лимфенозные анастомозы (ЛВА, LYMPHA) являются относительно новым подходом к лечению вторичной лимфедемы. Данные анастомозы предназначены для декомпрессии лимфогипертензии, однако сам подход является сложным оперативным вмешательством. При использовании микро- и супермикрохирургии создают искусственные лимфенозные соустья, предварительно контрастируя индоцианином зеленым, далее выбирают подходящие ЛУ с интактными клапанами, которые далее соединяют с венами коллатеральных ветвей подмышечной вены диаметром 0,8-1,5 мм [14]. Как и с другими анастомозами, возможно соединение «конец в конец», «конец в бок», «бок в бок», «бок в конец». За 5-летний период исследования, проведенного Herremans и др., 132 пациента соответствовали критериям включения: 76 пациентов проходили LYMPHA во время аксиллярной лимфодиссекции (АЛД), и 56 пациентов, проходящих только второе вмешательство [15]. Пациенты, из первой группы, были значительно менее склонны к развитию лимфедемы, чем те, кто перенес только АЛД ($p = 0,045$). Факторами риска, связанными с развитием лимфедемы, были увеличение возраста пациента ($p = 0,007$), индекс массы тела ($p = 0,003$). Была описана упрощенная версия LYMPHA, не требующая микрохирургии (SLYMPHA), снижающая заболеваемость лимфедемой с 32 до 16% в одном исследовании [16]. Эти исследования могут принести пользу для внедрения ЛВА во время проведения АЛД, однако необходимы дальнейшие исследования, поскольку необходимость специализированной микрохирургической подготовки должна быть рассмотрена, если LYMPHA будет широко использоваться для всех пациентов, проходящих АЛД.

Учитывая процент выполнения радикальных мастэктомий, сохранение ветвей *n. intercostobrachialis* является оправданным, так как нарушение иннервации, возникающее после пересечения ветвей межрёберно-плечевых нервов предрасполагает развитию ПМЭС. Нарушение трофики проявляется в виде сухости по медиальной поверхности предплечья и дефектов ткани молочной железы. Скаленус-синдром и его развитие объясняются анатомическими взаимосвязями *n. intercostobrachialis* и *n. cutaneous brachii medialis* с ветвями плечевого сплетения. Вертебрально-базиллярная недостаточность, в свою очередь, развивается при воздействии позвоночной артерии на VI сегмент вследствие скаленус-синдрома. Суть вмешательства заключается в выделении и сохранении межреберных нервов Th1-Th3 при проведении лимфодиссекции. Хронические боли наблюдались у 7 (37%) из 19 больных, у которых межреберно-плечевые нервы не были сохранены, по сравнению с 2 (10%) из 19 больных с сохраненными *n. intercostobrachialis* [17]. У 14 из 19 пациентов (74%) в группе без сохранения ветвей межрёберных нервов развилось онемение по внутренней поверхности предплечья, в то время как в группе сохранения только 4 из 19 пациентов сообщали об онемении (29%) ($p < 0,001$) [17]. Таким образом, сохранение ветвей межреберных нервов влияет на сохранение адекватной иннервации и снижении хронической боли в составе ПМЭС.

Одномоментная реконструкция молочной железы улучшает психологическое состояние и качество жизни больных РМЖ. В исследовании Jeon и др. было включено 5497 пациентов (средний возраст, 51,7 года) и у 630 развился лимфатический отек. 5-летняя совокупная заболеваемость лимфедемой была значительно снижена у пациентов, прошедших немедленную реконструкцию груди, по сравнению с контрольной группой (9,6% против 12,2%; $p = 0,02$) [18].

Многомерный анализ Seth и соавт. показал, что показатель лимфедемы у пациентов, проходящих только АЛД составил 15,6%, что увеличился до 26,5% при проведении облучения региональных лимфатических узлов [19]. Когда одномоментная реконструкция выполнялась в этих двух группах, показатели лимфедемы снизились до 4,6% и 10,6%, соответственно [19]. Недавние исследования также показали, что одномоментная реконструкция с проведением LYMPHA может быть экономически эффективной. Экономическая эффективность оценивалась и сравнивалась в двух основных группах: (I) пациенты, которым проводилась только АЛД в сравнении с АЛД и реконструкцией и (II) АЛД с местным облучением ЛУ в сравнении с АЛД с облучением и одномоментной реконструкцией. Для каждой группы пациентов было рассчитано инкрементное соотношение «затраты-полезность» (ICUR). Для группы I ICUR составил 1 587,73 долл. за QALY, а для группы II ICUR снизился до 699,48 долл. за QALY [20]. Эти относительно низкие показатели ICUR свидетельствуют о значительной клинической пользе одномоментной реконструкции в сравнении с ее дополнительной стоимостью. Эта экономическая эффективность была подтверждена даже при крайне негативных оценках послеоперационной заболеваемости ПМС.

Gabriel и соавт. опубликовали результаты более 100 препекторальных реконструкций груди с использованием бесклеточного дермального матрикса (ADM) [21]. Процент таких осложнений, как вторичная инфекция, лимфедема и некроз лоскута возникали в 5% случаев ($n = 17$), капсульных контрактур не наблюдалось. De Vita и соавт. сообщили о сравнительных результатах реконструкции грудной железы с препекторальной установкой имплантата и сохранением соска, процент инфекционных осложнений, и лимфостаз в экспериментальной группе был низким, при этом ни одного случая капсульной контрактуры или деформации не наблюдалось в препекторальной группе [22]. Schaeffer и соавт. сообщили о ранних функциональных исходах после препекторальной реконструкции по сравнению с субпекторальным методом [23]. Первая группа имела значительно более низкие показатели боли в раннем послеоперационном периоде, а также дней пребывания в стационаре. Кроме того, диапазон движения плечевого сустава в препекторальной группе восстановился в два раза быстрее, в сравнении с контрольной группой.

Васкуляризованная трансплантация лимфатических узлов (ВТЛУ) направлена на восстановление дренажа лимфатической жидкости в пораженной конечности. Процедура ВТЛУ показана при терапии поздней стадии лимфедемы и ее профилактике, и включает в себя пересадку ЛУ и создание микрососудистого анастомоза для поддержания функции лимфатических узлов. Ортопедическая ВТЛУ имеет ряд преимуществ: сохранение диапазона физиологических движений верхней конечности, создание реципиентного ложа для ЛУ, оптимальная декомпрессия венозных соустьев [24]. Васкуляризован-

ные лоскуты могут быть получены из паховых, грудных, подмышечных или шейных лимфатических узлов. Паховый ТЛУ, который включает в себя лимфатические узлы из поверхностного бассейна пахового ЛУ, остается наиболее часто используемым из-за хорошо изученной сосудистой анатомии и удобного доступа. У пациентов, проходящих реконструкцию молочной железы после мастэктомии, паховой васкуляризованный лоскут может быть перенесен в ложе и ушит вместе с DIEP-лоскутом (перфорант глубокой нижней эпигастральной артерии) или с MS-TRAM-лоскутом (поперечный кожно-мышечный лоскут передней брюшной стенки на основе прямой мышцы живота) за одну операцию без необходимости в дополнительных рубцах [23]. Результаты показывают, что ВТЛУ может быть эффективным при лечении пациентов с лимфедемой на продвинутой стадии. Тем не менее, пациенты с лимфатическим отеком верхних конечностей демонстрируют более высокие результаты по сравнению с пациентами с лимфатическим отеком нижних конечностей.

Аутологичная трансплантация жировой ткани в рамках ПМЭС может решить две проблемы: уменьшить хроническую боль (>6 месяцев после операции) и устранить видимый дефект подкожно-жировой клетчатки [25]. Sollie и соавт. сообщили о незначительном снижении показателей визуальной аналоговой шкалы боли на 1,6 балла (от 0 до 10) в группе вмешательства [26]. В исследовании, проведенном Lisa и др., сообщалось о снижении боли на 54 процента по сравнению со средним предоперационным показателем [27]. Таким образом, необходимы исследования по изучению роли аутологичной трансплантации жировой ткани, так как имеющиеся результаты являются противоречивыми.

Брахиоплексит и контрактура плечевого сустава может сохраняться более 18 месяцев, возникая сразу после раннего послеоперационного периода и рецидивировать. Развитие брахиоплексита предвещает пожизненное осложнение, поскольку симптомы редко полностью проходят, а риск развития этого осложнения не уменьшается со временем [28]. Современные методы лечения обеспечивают купирование симптомов, но не позволяют добиться определенного излечения. Медикаментозное лечение габапентином, прегабалином, опиоидными и неопиоидными анальгетиками часто используется в сочетании с физиотерапией для улучшения невропатических симптомов, однако работает только как симптоматическая терапия. В связи с этим, интраоперационная профилактика брахиоплексита является лучшим решением как для пациента, так и для системы здравоохранения. Медиана наблюдения за пациентами в исследовании Rudra и авт. составила 88 месяцев для общей когорты (лучевая терапия) и 92 месяца для когорты лучевой терапии с использованием инновационной подушки [29]. Брахиоплексит возник у 4 пациентов из 1 группы (1,6%), и у 1 пациента из 2 группы (0,4%). Максимальная доза облучения плечевого сплетения у пациентов имела медиану 56,0 Гр (диапазон 49,7-65,1). Не было статистической разницы между режимами лучевой терапии. В данном исследовании не было выявлено четких дозиметрических предикторов брахиоплексита. Основным фактором развития брахиоплексита, по-прежнему, остается интраоперационное поражение плечевого сплетения интраоперационно. На данный момент есть проблема недоучета случаев, а соответственно качественных РКИ, в первую очередь, по лечению, а соответственно и по профилактике.

Обсуждение: Диссекция «холодным ножом» использовалась до внедрения в практику мастэктомии использования термических, электрических и ультразвуковых инструментов. По сравнению с модифицированными инструментами, диссекция «холодным ножом» приводит к сравнительно большей кровопотере интраоперационно. Ультразвуковые диссекторы работают на частоте 55,500 Гц, конвертируя электрическую энергию в механическую, что местно вызывает коагуляцию по причине разрывов водородной связи белковых структур. Ультразвуковой диссектор оказывает эффективную герметизацию лимфатических сосудов. Кроме того, профилактика лимфостаза может быть связана с его способностью вызывать меньше острой воспалительной реакции. Возможно, оба этих механизма работают вместе.

Высокий уровень цитокинов в дренажных жидкостях у пациентов, прооперированных с электрическим диссектором, указывает на то, что такое воздействие вызывает большее повреждение тканей и острую воспалительную реакцию. В частности, в этой группе наблюдался большой приток лимфы, вызванный острой воспалительной реакцией.

Была выдвинута гипотеза, что электрическая диссекция вызывает некачественную герметизацию лимфатических сосудов, а также тромбоз субдермальных сосудов, что приводит к большему лимфостазу [30].

Хотя эти результаты многообещающие, они не получены в результате рандомизированного контролируемого исследования, что ограничивает их широкое применение. В то время как создание ЛВА может быть перспективной техникой, существует риск, связанный с хирургической кривой обучения. Исследование 2021 года сообщило, что 85% хирургов не предлагают данную операцию [31].

Была многократно продемонстрирована безопасность одномоментной реконструкции молочной железы для пациентов с инвазивным РМЖ, и некоторые исследователи утверждают, что данная реконструкция обеспечивает превосходные эстетические результаты по сравнению с отсроченной [32].

Реконструкция молочной железы с препекторальной установкой имплантата имеет очевидные преимущества. В дополнение к тому, что хирургическая техника проста и менее инвазивна, при этом время операции короче, уменьшается кровотечение, боль и время восстановления в послеоперационном периоде. Дополнительное укрытие в виде полного мышечного покрытия при помощи большой грудной и зубчатой мышц поддерживало имплантат, однако сокращение мышц приводит к миграции имплантата. Следовательно, новые методы реконструкции произвели революцию в технике одномоментной реконструктивной хирургии. Использование этого метода ограничено, так как для успешной операции необходим сохраненный кожный лоскут после резекции, хорошая васкуляризация, достаточность подкожно-жировой клетчатки. Это и определяет жизнеспособность операции. По данным Американского общества пластических хирургов (American Society of Plastic Surgeons), в 2018 г. в США реконструкция молочных желез была выполнена 101,657 женщинам, что было на 20% выше, чем в 2000 г. [33]. Стоимость ADM является проблемой в условиях препекторальной реконструкции, так как влечет за собой дополнительные расходы в размере от 5000 до 20 000 долларов США на одну молочную железу.

Было установлено, что ВТЛУ успешен в 98% случаев. Обнаружено функциональное улучшение наряду с уменьшением окружности верхних конечностей, уменьшением эпизодов лимфореи и улучшением качества жизни. Считается, что механизм уменьшения лимфедемы в пораженной конечности происходит несколькими способами. Отсутствие анатомически целостных первичных лимфатических каналов требует обхода лимфы через трансплантированные лимфатические узлы. Благодаря положительному интерстициальному давлению и новым лимфовенозным связям застойная лимфа эффективно сливается в новообразованные анастомозы венул и педикул. Гидростатическое давление приводит к удалению лимфатической жидкости через перенесенный лоскут ЛУ в дренажную венозную систему [34].

ВТЛУ способствует регенерации функциональных лимфатических сосудов. Эндотелиальные клетки, наряду с кератиноцитами, фибробластами, макрофагами и тромбоцитами участвуют в процессе заживления. Однако точный механизм лимфангиогенеза, который происходит между перенесенным ЛУ и лимфатической системой реципиента, не был определен. Трансплантированный ЛУ начинает экспрессировать лимфангиогенные факторы роста, такие как фактор роста эндотелия С и вместе с инфильтрацией макрофагами устанавливает соединение с лимфатической системой. Лимфосцинтиграфия является перспективным методом оценки и может продемонстрировать лимфангиогенез, который начинается уже через 4 недели после операции [35].

Фактически, в 2018 году в США в почти 30% всех случаев одномоментной реконструкции молочной железы использовали аутологичную трансплантацию жировой ткани [32]. Трансплантация жировой ткани позволяет поддерживать и увеличивать объем мягких тканей между имплантатом и резекционным лоскутом после мастэктомии.

При наличии «мертвых пространств» или «кармашков» вследствие неровностей грудной клетки в постмастэктомической ране высок риск развития сером и лимфореи. Кожно-мышечные лоскуты и их подшивание к грудной стенке обеспечивают тампонаду аксиллярной области и ликвидируют «мертвые пространства». Резорбтивная функция таких мышечных лоскутов положительно влияет на количество жидкости в ране, а следовательно, уменьшает отек. Миопластика подмышечной впадины малой грудной мышцей или широчайшей мышцей спины может использоваться при показаниях пациента к проведению радикальной мастэктомии по Пейти. Наблюдается уменьшение объема и длительности лимфореи, снижение длительности пребывания пациентки в стационаре [36].

Брахиоплекситы является редкостью при хирургии молочной железы. Длительные постуральные изменения, а также необходимость в абдукции влияет не только на онкологические процедуры, но и на отсроченные реконструктивные операции, где также требуется манипулирование положением руки пациента. Предрасположенность к развитию данного осложнения заключается в уязвимости плечевого сплетения из-за его анатомических факторов: нахождение между фиксированными точками (*foramen* и *f. axillaris*), его проход через узкий канал между ключицей и первым ребром, его связь с костными выступами (головки плечевой и локтевой костей), а также фиброзом подмышечного канала после адьювантной терапии. Существует 3 основных рекомендации по профилактике. Во-первых, следует избегать прямых травм с по-

мощью хирургических инструментов, особенно во время лимфодиссекций с использованием сепараторов, которые по возможности не должны контактировать с плечевым сплетением. Вторая рекомендация заключается в том, чтобы ограничить отведение верхней конечности до 90°, и поддерживать голову в нейтральном положении, без бокового смещения, поскольку анатомические исследования доказали большее напряжение плечевого сплетения при поворачивании головы. Большая осторожность должна быть во время отведения конечностей у пациентов с предыдущей лучевой терапией ЛУ, потому что в этих случаях местный фиброз и токсичность такой терапии может привести к высокому риску невропатий плечевого сплетения. Третья рекомендация связана с умеренной тракцией во избежание удлинения и разрыва нервных волокон.

Заключение: Анализ зарубежной и отечественной литературы показал, что профилактика ПМЭС является неотъемлемой частью хирургического вмешательства на молочной железе. Вышеуказанные методы хорошо зарекомендовали себя в профилактике осложнений мастэктомии и могут использоваться как отдельно, так и комбинированно. Использование ультразвуковой диссекции, ВТЛУ, создание ЛВА являются наиболее хорошо зарекомендовавшими себя методами профилактики интраоперационно как лимфедемы, так и хронической боли. Тогда как для профилактики брахиоплекситов важным является позиционирование пациента. Несмотря на выполняемые модификации в хирургии молочной железы, процент пациенток с ПМЭС остается высоким, что не должно оставаться незамеченным хирургами-онкологами. Необходимы дальнейшие исследования в данных направлениях для внедрения хирургических методов профилактики в протоколы проведения мастэктомии и реконструктивных операций.

Список использованных источников:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer statistics, 2020* // *CA Cancer J. Clin.* – 2020. – Vol. 70(1). – P.7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Salati S.A., Alsulaim L., Alharbi M.H., Alharbi N.H., Alsenaid T.M., Alaodah S.A., Alsuhaibani A.S., Albaqami K.A. *Postmastectomy Pain Syndrome: A Narrative Review* // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15(10). – P. e47384. <https://doi.org/10.7759/cureus.47384>
3. Chen K., Beeraka N.M., Zhang X., Sinelnikov M.Y. *Recent Advances in Therapeutic Modalities Against Breast Cancer-Related Lymphedema: Future Epigenetic Landscape // Lymphatic research and biology.* – 2023. – Vol. 21(6). – P. 536–548. <https://doi.org/10.1089/lrb.2022.0016>
4. Karaca-Mandic P., Solid C.A., Armer J.M., Skoracki R., Campione E., Rockson S.G. *Lymphedema self-care: economic cost savings and opportunities to improve adherence // Cost effectiveness and resource allocation.* – 2023. – Vol. 21(1). – S.47. <https://doi.org/10.1186/s12962-023-00455-7>
5. Ren Y., Kebede M.A., Ogunleye A.A., Emerson M.A., Evenson K.R., Carey L.A., Hayes S.C., Troester M.A. *Burden of lymphedema in long-term breast cancer survivors by race and age // Cancer.* – 2022. – Vol. 128(23). – P. 4119–4128. <https://doi.org/10.1002/cncr.34489>
6. Naoum G.E., Roberts S., Brunelle C.L., Shui A.M., Salama L., Daniell K., Gillespie T., Bucci L., Smith B.L., Ho A.Y., Taghian A.G. *Quantifying the Impact of Axillary Surgery and Nodal Irradiation on Breast Cancer-Related Lymphedema and Local Tumor Control: Long-Term Results From a Prospective Screening Trial // J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38(29). – P. 3430-3438. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00459>
7. Ganju G., Savvides G., Korentager S., Ward M.J., TenNapel M., Amin A., Wagner J., Mitchell M. *Incidence of breast lymphedema and predictors of its development in patients receiving whole breast radiation therapy after breast-conservation surgery // Lymphology.* – 2019. – Vol. 52(3). – S.126–133.
8. Harris S.R. *Brachial plexopathy after breast cancer: A persistent late effect of radiotherapy // PM&R.* – 2024. – Vol. 16(1). – P. 85-91. <https://doi.org/10.1002/pmjr.13007>
9. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J. *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration // BMJ.* – 2009. – Vol. 339. – P. b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>

10. Beek M.A., Gobardhan P.D., Klompenhouwer E.G. A patient- and assessor-blinded randomized controlled trial of axillary reverse mapping (ARM) in patients with early breast cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 46(1). – P. 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.08.003>
11. Abdelhamid M.I., Bari A.A., Farid M.I., Nour H. Evaluation of axillary reverse mapping (ARM) in clinically axillary node negative breast cancer patients - Randomised controlled trial // *Int. J. Surg.* – 2020. – Vol. 75. – P. 174–178. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.01.152>
12. Deori A., Gupta N., Gupta A.K., Yelamanchi R., Agrawal H., Durga C.K. A Prospective Randomised Controlled Study Comparing Ultrasonic Dissector with Electrocautery for Axillary Dissection in Patients of Carcinoma Breast // *Malays. J. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 28(1). – P. 97–104. <https://doi.org/10.21315/mjms2021.28.1.12>
13. Lee D., Jung B., Roh T.S., Kim Y.S. Ultrasonic dissection versus electrocautery for immediate prosthetic breast reconstruction // *Arch. Plast. Surg.* – 2020. – Vol. 47(1). – P. 20–25. <https://doi.org/10.5999/aps.2019.00759>
14. DeSnyder S.M., Yi M., Boccardo F., Feldman S., Klimberg V.S., Smith M., Thiruchelvam P.T.R., McLaughlin S. American Society of Breast Surgeons' Practice Patterns for Patients at Risk and Affected by Breast Cancer-Related Lymphedema // *Ann. Surg. Oncol.* – 2021. – Vol. 28(10). – P. 5742–5751. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10494-0>
15. Herremans K.M., Cribbin M.P., Riner A.N., Neal D.W., Hollen T.L. Five-Year Breast Surgeon Experience in LYMPHA at Time of ALND for Treatment of Clinical T1-4N1-3M0 Breast Cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2021. – Vol. 28(10). – P. 5775–5787. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10551-8>
16. Ozmen T., Layton C., Friedman-Eldar O., Melnikau S., Kesmodel S., Moller M.G., Avisar E. Evaluation of Simplified Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach (SLYMPHA) for the prevention of breast cancer-related lymphedema after axillary lymph node dissection using bioimpedance spectroscopy // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2022. – Vol. 48(8). – P. 1713–1717. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.04.023>
17. Chirappapha P., Arunrat M., Lertsithichai P., Supsamutchai C., Sukarayothin T., Leesombatpaiboon M. Evaluation the effect of preserving intercostobrachial nerve in axillary dissection for breast cancer patient // *Gland surgery.* – 2019. – Vol. 8(6). – P. 599–608. <https://doi.org/10.21037/g.2019.10.06>
18. Jeon H.B., Jung J.H., Im S.H., Kim Y.B. Association between Immediate Breast Reconstruction and the Development of Breast Cancer-Related Lymphedema // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2023. – Vol. 151(2). – P. 214e–222e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000009831>
19. Seth A.K., Singhal D. Immediate lymphatic reconstruction for breast cancer // *Ann Breast Surg.* – 2021. – Vol. 5. – P. 39. <https://abs.amegroups.org/article/view/6712/html>
20. Johnson A.R., Asban A., Granoff M.D., Kang C.O. Is Immediate Lymphatic Reconstruction Cost-effective? // *Ann. Surg.* – 2021. – Vol. 274(6). – P. e581–e588. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000003746>
21. Gabriel A., Sigalove S., Sigalove N.M., Storm-Dickerson T.L., Rice J., Pope N., G. Patrick Maxwell. Prepectoral Revision Breast Reconstruction for Treatment of Implant-Associated Animation Deformity: A Review of 102 Reconstructions // *Aesthet. Surg. J.* – 2018. – Vol. 38(5). – P. 519–526. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx261>
22. de Vita R., Buccheri E. M., Villanucci A., Pozzi M. Breast Reconstruction Actualized in Nipple-sparing Mastectomy and Direct-to-implant, Prepectoral Polyurethane Positioning: Early Experience and Preliminary Results // *Clin. Breast Cancer.* – 2019. – Vol. 19(2). – P. e358–e363. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.12.015>
23. Schaeffer C.V., Dassoulas K.R., Thuman J., Campbell C.A. Early Functional Outcomes After Prepectoral Breast Reconstruction: A Case-Matched Cohort Study // *Ann. Plast. Surg.* – 2019. – Vol. 82 (6S Suppl 5). – P. S399–S403. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001669>
24. Moon K.C., Kim H.K., Lee T.Y., You H.J., Kim D.W. Vascularized lymph node transfer for surgical treatments of upper versus lower extremity lymphedema. *Journal of vascular surgery // JVS-VL.* – 2020. – Vol. 10(1). – P. 170–178. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.05.012>
25. Hanson S.E., Kapur S.K., Hwang R.F., Dryden M.S. Autologous fat grafting in breast reconstruction: implications for follow-up and surveillance // *Gland Surg.* – 2021. – Vol. 10(1). – P. 487–493. <https://doi.org/10.21037/g.2020.04.04>
26. Sollie M., Toyserkani N.M., Bille C., Thomsen J.B., Sørensen J.A. Autologous Fat Grafting as Treatment of Postmastectomy Pain Syndrome: A Randomized Controlled Trial // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2022. – Vol. 149(2). – P. 295–305. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008705>
27. Lisa A.V.E., Murolo M., Maione L., Vinci V., Battistini A., Morengi E., De Santis G., Klingner M. Autologous fat grafting efficacy in treating PostMastectomy pain syndrome: A prospective multicenter trial of two Senonetwork Italia breast centers // *Breast J.* – 2020. – Vol. 26(9). – P. 1652–1658. <https://doi.org/10.1111/tbj.13923>
28. Kaur S., Dhawan J., Gupta R., Chawla S. Comparison of Magnesium Sulfate and Ketamine with Ropivacaine in Supraclavicular Brachial Plexus Block: A Randomized Controlled Trial // *Anesth. Essays Res.* – 2020. – Vol. 14(1). – P. 143–148. https://doi.org/10.4103/aer.AER_96_19
29. Ruda S., Roy A., Breneman R. Radiation-Induced Brachial Plexopathy in Patients With Breast Cancer Treated With Comprehensive Adjuvant Radiation Therapy // *Adv. Radiat. Oncol.* – 2020. – Vol. 6(1). – P. 100602. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.10.015>
30. Memon F., Ahmed A., Parveen S. Outcomes of Harmonic Scalpel and Electrocautery in Patients Who Underwent Modified Radical Mastectomy // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12(12). – P. e12311. <https://doi.org/10.7759/cureus.12311>
31. DeSnyder S.M., Yi M., Boccardo F., Feldman S., Klimberg V.S., Smith M., Thiruchelvam P.T.R., McLaughlin S. American Society of Breast Surgeons' Practice Patterns for Patients at Risk and Affected by Breast Cancer-Related Lymphedema // *Ann. Surg. Oncol.* – 2021. – Vol. 28(10). – P. 5742–5751. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10494-0>
32. Hölmich L.R., Sayegh F., Salzberg C.A. Immediate or delayed breast reconstruction: the aspects of timing, a narrative review // *Ann Breast Surg.* – 2023. – Vol. 7. – P. 6. <https://abs.amegroups.org/article/view/7127/html>
33. Vidya R., Berna G., Sbitany H., Nahabedian M., Becker H., Reitsamer R., Rancati A., Macmillan D., Cawthorn S. Prepectoral implant-based breast reconstruction: a joint consensus guide from UK, European and USA breast and plastic reconstructive surgeons // *E-cancer Med. Sci.* – 2019. – Vol. 13. – Art. no 927. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.927>
34. Winters H., Tieleman H. J. P., Paulus V., Hummelink S., Slater N. J., Ulrich D. J. O. A systematic review and meta-analysis of vascularized lymph node transfer for breast cancer-related lymphedema // *J. Vascular Surg.* – 2022. – Vol. 10(3). – P. 786–795.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.08.023>
35. Subramanyam P., Janarthanan R., Palaniswamy S.S. Early Demonstration of Spontaneous Perinodal Lymphangiogenesis by Lymphoscintigraphy after Vascularized Lymph Node Transplantation - A Pilot Study // *Indian J. Nucl. Med.* – 2022. – Vol. 37(1). – P. 1–6. https://doi.org/10.4103/ijnm.ijnm_123_21
36. Асеев А.В., Максимов Д.А., Сулейманова О.О. Анатомо-физиологические аспекты профилактики длительной лимфореи при миопластике малой грудной мышцы у женщин после оперативного вмешательства с диагнозом рак молочной железы // *Вестник Эксперимент. Клин. Хир.* – 2020. – Т. 13 (2). – С. 98–102 [Асеев А.В., Максимов Д.А., Сулейманова О.О. Анатомо-физиологические аспекты профилактики длительной лимфореи при миопластике малой грудной мышцы у женщин после оперативного вмешательства с диагнозом рак молочной железы // *Vestnik E'ksperiment. Klin. Xir.* – 2020. – Т. 13 (2). – С. 98–102 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-2-98-102>

АНДАТПА

ПОСТМАСТЭКТОМИЯЛЫҚ СИНДРОМНЫҢ АЛДЫН АЛУДЫҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ӘДІСТЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Н.М. Джантемирова^{1,2}, М.С. Маулетбаев^{1,2}, А.Т. Бекишева^{1,2}, А.М. Куканова¹, Д.Н. Ахмедин^{1,2}, А.Қ. Макишев^{1,2}¹«Астана Медициналық Ұниверситеті» ҚеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;
²«Көпсалалы медициналық орталық» ШЖҚ МҚК, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Ерте диагностиканың жетілдірілуіне қарамастан, сүт безі обыры Қазақстан Республикасында жыл сайын шамамен 5000 әйелге әсер ететін қатерлі ісіктердің ең көп таралған түрлерінің бірі болып қалуда. Сүт безі обырын емдеудің негізгі әдісі хирургия болып қала береді. Реконструкциялық пластикалық хирургия мен құрылғылардың әртүрлі әдістерінің қарқынды дамуы мен жетілдірілуі сүт безі обырынан зардап шегетін науқастарды медициналық, психологиялық және әлеуметтік оңалтуда маңызды рөл атқарады, эстетикалық және функционалдық жағынан жақсы нәтижелерге қол жеткізуге мүмкіндік береді. Постмастэктомия синдромы (ПМС) ісіктердің хирургиялық резекциясының асқынуларының кешені болып табылады және осы араласудан өткен әйелдердің жартысына жуығына әсер етеді.

Зерттеудің мақсаты – пациенттердің нәтижелерін, операциядан кейінгі кезең ағымын және өмір сүру сапасын жақсарту мақсатында постмастэктомиялық синдромның алдын алудың хирургиялық әдістерін талдау.

Әдістері: MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane бақыланып зерттеулердің орталық тізілімінен алынған деректер соңғы 10 жылдағы өзекті ақпаратты таңдау және талдау үшін талданды: «постмастэктомия синдромы», «мастэктомия», «лимфедема», «брахиоплексит».

Нәтижелері: Әдебиеттерді талдау нәтижелеріміз ПМЭС емдеу кеуенді тәсілді қажет ететінін көрсетті, өйткені ПМЭС көріністері жеке ерекшеліктерге, хирургиялық араласу дәрежесіне және басқа жеке факторларға байланысты өзгеруі мүмкін. Интервенциялардың тиімділігі әртүрлі болды, кейбіреулері ауырсынудың қарқындылығын төмендетуде перспективалы нәтижелерді көрсетті, ал басқалары функционалдық нәтижелер мен өмір сапасын жақсартуды көрсетті. Осылайша, ультрадыбыстық диссекция электрокоагуляциядан интраоперациялық қан жосалту, лимфорей мөлшері және ауруханада болу ұзақтығы бойынша жоғары екендігі анықталды. Лимфа-веноздық анастомоздар көбейту қиын әдіс болып табылады, бірақ лимфа ісінуінің алдын алуда 95% тиімді екені хабарланды. Майлы тіндердің аутологиялық трансплантациясы бірнеше мәселені шешеді, олардың бірі созылмалы ауырсыну синдромының (>6 ай) 3,1 ұпайға төмендеуі болып табылады. Операция кезінде брахиоплексит және онымен байланысты асқынулардың алдын алуда болады.

Қорытынды: ПМЭС асқынуларының өзгермелілігін ескере отырып, операциядан кейінгі кезеңде оңалтудың ауыртпалығы мен қаржылық шығындарының алдын алған жөн. Әдебиеттерде қарастырылған алдын алудың хирургиялық әдістерін операция кезінде қолдануға болады, бұл ПМС қаупін айтарлықтай төмендетеді.

Түйінді сөздер: постмастэктомиялық синдром, хирургия, алдын алу, мастэктомия, лимфедема, брахиоплексит, созылмалы ауырсыну.

ABSTRACT

SURGICAL METHODS OF PREVENTION OF POST-MASTECTOMY SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

N.M. Dzhantemirova^{1,2}, M.S. Mauletbayev^{1,2}, A.T. Bekisheva^{1,2}, A. M. Kukanova¹, D.N. Akhmedin^{1,2}, A.K. Makishev^{1,2}

¹«Astana Medical University» NCJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

²«Multidisciplinary Medical Center» SMI on the REM, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Despite improvements in early diagnosis, breast cancer continues to be one of the most common types of malignant tumors in the Republic of Kazakhstan, affecting about 5,000 women annually. Surgery remains the main method of treatment for breast cancer. Rapid development and improvement of various methods and devices for reconstructive plastic surgery plays an important role in the medical, psychological, and social rehabilitation of patients with breast cancer, allowing to achieve better aesthetic and functional results. Postmastectomy syndrome (PMS) is a complex complication of surgical tumor resection and affects almost half of women who have undergone this intervention.

The study aimed to analyze surgical methods for the prevention of postmastectomy syndrome to improve the outcomes, the course of the postoperative period and the quality of life of patients.

Methods: Data from MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, and Cochrane Central Register of Controlled Trials were analyzed to select and analyze relevant information over the past 10 years using the keywords: "postmastectomy syndrome," "mastectomy," "lymphedema," "brachioplexitis."

Results: The literature analysis showed that treating PMS requires a comprehensive approach, since the manifestations of PMS may vary depending on individual characteristics, the extent of surgical intervention, and other individual factors. The effectiveness of the interventions varied, with some showing promising results in reducing pain intensity, while others demonstrated improvements in functional outcomes and quality of life. Thus, it was found that ultrasound dissection is superior to electrocoagulation in terms of intraoperative blood loss, amount of lymphorrhea, and average hospital stay. Lymphatic-venous anastomoses are difficult to reproduce, but have been reported to be 95% effective in preventing lymphedema. Autologous fat tissue transplantation solves several problems, including reducing chronic pain syndrome (>6 months) by 3.1 points. Brachioplexitis and associated complications can be prevented during surgery.

Conclusions: Given the variability of PMS complications, it is advisable to prevent the burden and financial costs of rehabilitation in the postoperative period. Surgical methods of prevention discussed in this literature review can be used intraoperatively to significantly reduce the risk of PMS.

Keywords: post-mastectomy syndrome, surgery, prevention, mastectomy, lymphedema, brachioplexitis, chronic pain.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования – Джантемирова Н.М., Маулетбаев М.С., Бекишева А.Т., Куканова А.М., Ахмедин Д.Н., Макишев А.К.; создание научной статьи – Джантемирова Н.М.

Сведения об авторах:

Джантемирова Н.М. (корреспондирующий автор) – докторант PhD по специальности «Медицина», магистр медицинских наук, ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог-хирург Многопрофильного медицинского центра г. Астана, Астана, Республика Казахстан, e-mail: dzhantemirova.nm@gmail.com, тел. +77475769705, ORCID ID: 0000-0001-9430-4299;

Маулетбаев М.С. – PhD, ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», врач онколог-хирург Многопрофильного медицинского центра г. Астана, Астана, Республика Казахстан, e-mail: mauletbayev@mail.ru, тел. +77015543152, ORCID ID: 0000-0003-4243-3595;

Бекишева А.Т. – PhD, ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», врач-онколог Многопрофильного медицинского центра г. Астана, Астана, Республика Казахстан, e-mail: 19860317@mail.ru, тел. +77472942644, ORCID ID: 0000-0001-7292-8033;

Куканова А.М. – магистр медицинских наук, ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана» г. Астана, Астана, Республика Казахстан, e-mail: kukanova.a@amu.kz, тел. +77002996714, ORCID ID: 0000-0001-6775-2993;

Ахмедин Д.Н. – ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог-хирург Многопрофильного медицинского центра г. Астана, Астана, Республика Казахстан, e-mail: darhan_ah@mail.ru, тел. +77018338211, ORCID ID: 0000-0002-1343-1681

Макишев А.К. – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии НАО «Медицинский университет Астана»; онколог-хирург Многопрофильного медицинского центра г. Астана, Республика Казахстан, e-mail: abai_mak_59@mail.ru, тел. +77015225412, ORCID ID: 0000-0001-9874-4005

Адрес для корреспонденции: Джантемирова Назгуль Маратовна, НАО «Медицинский университет Астана», ул. Бейбитшилик 49а, Астана 010000, Республика Казахстан.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Б.К. ИСАМАТОВ¹, С.Д. ДУРСУНОВ¹, А.С. АЙНАКУЛОВА^{1,2}, А.А. МУСТАПАЕВА¹,
Ж.М. АМАНКУЛОВ^{1,2}, Ж.Ж. ЖОЛДЫБАЙ¹**

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

²АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – самая распространённая первичная злокачественная опухоль печени (80-90%), занимающая 6-е место в структуре злокачественных новообразований и является 3-й наиболее частой причиной онкологической смертности во всем мире. Несмотря на достижения в области локорегионарной терапии, таргетной терапии и иммунотерапии, медиана выживаемости при прогрессирующей ГЦК не превышает 2-х лет, а 5-летняя выживаемость составляет 18%. Диагностика опухоли на ранних стадиях позволяет использовать резекцию и трансплантацию печени, способными повысить пятилетнюю выживаемость в 1,5-2 раза. Возможности биопсии ограничены чувствительностью и потенциальными осложнениями для пациента. В подавляющем большинстве случаев ГЦК может быть верифицирована методами неинвазивной лучевой диагностики.

Цель исследования – оценка эффективности современных методов лучевой диагностики гепатоцеллюлярной карциномы.

Методы: В данный литературный обзор включены статьи и литературные обзоры, посвященные возможностям современных методов лучевой диагностики ГЦК. Поиск данных проводился в базах данных PubMed, BMC Medicine, Google Scholar с использованием ключевых слов «гепатоцеллюлярная карцинома», «ультразвуковое исследование», «компьютерная томография», «магнитно-резонансная томография», «радиомика». Всего было найдено 123 публикации, из них 49 источников включены в данный обзор.

Результаты: В обзорной статье рассматриваются актуальные вопросы эпидемиологии, генетики, этиологии и лучевой диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. Представлены обновленные данные об эффективности CEUS и MFI, НДКТ и ДЭКТ, с-MPT. Описаны перспективы МРТ-радиомики, решающей проблему субъективности в радиологии и предлагающей новые возможности в неинвазивной диагностике ГЦК. В настоящее время изучение возможностей лучевых методов исследования в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы продолжают.

Заключение: CEUS высоко эффективна для визуализации опухолевой васкуляризации. НДКТ превосходит УЗИ в чувствительности и специфичности. с-MPT показывает лучшие результаты в качестве скринингового метода в группах риска по сравнению с УЗИ. МРТ-радиомика позволяет определить гистологическую классификацию и радиогеномику опухоли, спрогнозировать рецидив после хирургической резекции, оценить МВИ и ответ на трансартериальную химиоэмболизацию и системную терапию.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), радиомика.

Введение: Гепатоцеллюлярная карцинома (гепатоцеллюлярный рак, печеночно-клеточный рак) – самая распространённая первичная злокачественная опухоль печени (80-90%), образующаяся в результате злокачественной трансформации гепатоцитов [1].

По статистическим данным за 2022 г. гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) занимает 6-е место в структуре злокачественных новообразований (866 136 случаев) и является 3-й наиболее частой причиной онкологической смертности во всем мире (758 725 случаев). Страны Азии, эндемичные по гепатитам, лидируют по показателям заболеваемости: в 2020 году число новых случаев составило 656 992 человек, что составляет 72,5% от общемирового показателя. Также отдельно выделяют страны Восточной Азии, Северной Африки и Юго-Восточной Азии, где регистрируются наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности [2].

Отмечается рост показателей заболеваемости и смертности от ГЦК во всем мире. По прогнозам, в период с 2020 по 2040 год число новых случаев в год увеличится на 55,0%, а в 2040 году ГЦК могут диагностировать у 1,4 миллиона человек. Прогнозируется, что в 2040 году от рака печени могут умереть 1,3 миллиона человек (на 56,4% больше, чем в 2020 году) [3].

Самая высокая возрастная заболеваемость зарегистрирована у лиц >70 лет [4]. В большинстве регионов показатели заболеваемости и смертности среди мужчин в 2-3 раза превышают таковые среди женщин, особенно в странах с переходной экономикой [5].

В то время как 5-летняя выживаемость при всех видах рака, в совокупности, улучшается до 67%, пациенты с ГЦК по-прежнему имеют 5-летнюю выживаемость около 18%. Более того, несмотря на до-

стижения в области локорегионарной терапии, таргетной терапии и иммунотерапии, медиана выживаемости при прогрессирующей ГЦК остается менее 2 лет [6].

Выживаемость при раке печени остается низкой даже в странах с высоким уровнем дохода. Недавнее исследование, проведенное в семи странах с высоким уровнем дохода, показало, что самая высокая 3-летняя чистая выживаемость при раке печени была зафиксирована в Австралии (28%), а самая низкая – в Дании (17%) в 2012-2014 годах [7]. Результаты другого исследования показали, что 5-летняя выживаемость в течение 2010-2014 годов варьировалась от менее чем 10% в нескольких европейских странах до 30% в Японии, и очень мало изменилась за 20-летний период времени [8].

В последние годы (2020-2022 гг.) в Республике Казахстан рак печени стабильно занимает 14 место по заболеваемости и 10 место по смертности от общего числа онкологических заболеваний. Отмечается тенденция к росту числа новых случаев заболеваемости и смертности, составивших в 2022 году 1012 и 563 новых случаев соответственно. В 2019-2022 гг. рак печени стабильно занимал 1-е место среди всех злокачественных заболеваний, установленных посмертно [9].

Более чем в 90% случаев ГЦК развивается на фоне хронических заболеваний печени, среди которых главным предиктором риска является цирроз печени [10]. Вместе с тем ГЦК является основной причиной смерти пациентов с циррозом печени. Ежегодная заболеваемость ГЦК в этих группах колеблется в диапазоне 1-6% [11]. Недавние исследования показывают, что примерно 56% случаев рака печени связаны с гепатитом В и 20% – с гепатитом С [12]. Коинфекция ВГВ/ВГД связана с повышенным риском развития ГЦК по сравнению с инфекцией только ВГВ. В одном из крупнейших на сегодняшний день исследований риск развития ГЦК был значительно выше среди пациентов с острой инфекцией ВГД (ОР 6,1, 95%ДИ 2,8-11,7) или хронической инфекцией ВГД (ОР 3,9, 95%ДИ 1,6-7,2), чем среди лиц только с инфекцией ВГВ [13]. Еще 18% от общего числа случаев может быть связано с курением табака [14]. По оценкам, около 17% случаев могут быть связаны с употреблением алкоголя [15]. Другими факторами риска развития ГЦК являются афлатоксин В1 и жировая болезнь печени (алкогольная и неалкогольная) [16].

Формирование ГЦК связывают с накоплением генетических ошибок различного генеза в зрелых гепатоцитах и их предшественниках. Последние исследования продемонстрировали наиболее частые мутации в TERT (40–65%), TP53 (12-48%), CTNNB1 (11-37%), AXIN1 (5-15%), а также белках, регулирующих ремоделирование хроматина, таких как ARID1A (4-17%) и ARID2 (3-18 [17]. Наиболее часто мутировавшими генами у 165 китайских пациентов с ГЦК были TP53 (56,5%), TERT (45,2%), CTNNB1 (22,6%), AXIN1 (13,7%), RB1 (11,9%), TSC2 (10,7%), CCND1 (10,7%),

ARID1A (9,5 %) и FGF19 (9,5%). Ко-мутация TP53 и TERT выявлена у 54 (32,1%) пациентов [18]. В ходе исследования 413 случаев в Японии и 90 случаев в США было выявлено 30 генов-драйверов, среди которых наиболее частыми (>50%) были мутации промотора теломеразы (TERT), а мутации TP53 и CTNNB1 были обнаружены примерно в 30% всех случаев [19].

Пациенты с прогрессирующей ГЦК на момент постановки диагноза имеют неблагоприятные исходы, при этом медиана выживаемости составляет 10-20 месяцев среди тех, кто получает системную терапию [6].

Диагностика ГЦК на ранней стадии позволяет использовать хирургическую резекцию или трансплантацию печени, после которых 5-летняя выживаемость превышает 70% [20]. В то же время существуют сложности идентификации ГЦК: чувствительность биопсии составляет около 70%, а при размерах опухоли менее 2 см этот показатель ещё ниже, что связано с возможностью пропуска поражений, а также с трудностью дифференцирования хорошо дифференцированной ГЦК от диспластических узелков. Вместе с тем, биопсия, грозящая такими осложнениями, как кровотечение, сепсис, карциноидный кризис и распространение опухоли, довольно часто является ненужной, что в первую очередь связывают с вариабельностью результатов визуальной диагностики [21]. В то же время, в отличие от большинства других опухолей, ГЦК можно диагностировать и лечить только на основе данных неинвазивной визуализации [22].

В настоящее время основными методами неинвазивной диагностики ГЦК являются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [23]. Однако, всё ещё не решены проблемы дифференциальной диагностики цирротических узлов, аденомы и ГЦК, а также в выявлении новообразований печени на фоне жирового гепатоза. Усовершенствование стандартных неинвазивных методик и их модификации перспективны в решении перечисленных и других проблем диагностики.

Таким образом, проблемы своевременной и уточняющей диагностики ГЦК остаются актуальными.

Цель исследования – оценка эффективности современных методов лучевой диагностики гепатоцеллюлярной карциномы.

Материалы и методы: В данный литературный обзор включены статьи и литературные обзоры, посвященные возможностям современных методов лучевой диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. Поиск данных проводился в базах данных PubMed, BMC Medicine, Google Scholar с использованием ключевых слов «гепатоцеллюлярная карцинома», «ультразвуковое исследование», «компьютерная томография», «магнитно-резонансная томография», «радиомика». Всего было найдено 123 публикации, из них 49 источников включены в данный обзор (рисунок 1).



Рисунок 1 – Алгоритм отбора источников

Результаты: УЗИ остаётся одним из самых распространённых методов исследования печени, особенно в первичной диагностике и скрининге, в силу своей относительной дешевизны, широкой доступности, неинвазивности и отсутствия ионизирующего излучения [24].

Однако чувствительность УЗИ в выявлении ГЦК на ранних стадиях колеблется в диапазоне 27,9-63% [25]. Помимо оператор-зависимости данного метода, визуализацию ограничивают как изменения в печени (цирроз, диффузный жировой гепатоз), так и особенности самой опухоли (локализация, характер роста, экзогенность). По некоторым данным, обнаружение ГЦК размером менее 2 см представляется возможным не более чем в 65% случаях, в то время как при размерах более 2 см эта цифра достигает 80% [23, 26].

Широкое внедрение в клиническую практику получили цветное доплеровское картирование (ЦДК) и импульсная волновая доплерография (ИВД), позволившие вывести возможности ультразвуковой диагностики на иной уровень. Учитывая особенность ГЦК, связанную с повышенной васкуляризацией по печёночной артерии, весьма ценной видится возможность оценки гемодинамики при очаговых поражениях печени [23]. В последнее время показана роль УЗИ с контрастным усилением (CEUS), который демонстрирует опухолевую васкуляризацию у 98,0% (50 из 51) пациентов. Чувствительность и специфичность данного метода составляют до 90,2% и 80,8% соответственно, диагностическая точность ГЦК около 89,3% при размерах опухоли менее 2 см и 100% – при размерах более 2 см [27]. Также перспективной является микроволновая визуализация (MicroFlow Imaging -MFI), которая демонстрирует бо-

лее высокую чувствительность (58,0%, 29 из 50), чем ЦДК (14,0%, 7 из 50) или ИВД (14,0%, 7 из 50 ($p < 0,001$ для обоих)) в выявлении опухолевой васкуляризации, при условии правильного отображения сосудистой картины [28].

Характеристики ГЦК на УЗИ имеют свои особенности. Так, экзогенность варьируется в зависимости от размеров опухоли: в 12-38% случаев опухоль гиперэхогенна, в 23-54% - гипоехогенна. В целом опухоли размерами менее 10 мм чаще гипоехогенны или изоэхогенны. Структура также вариабельна: жировые изменения встречаются в 36,4% случаев, а при размерах образования более 3 см могут выявляться кальцификация, некроз и кровоизлияния, которые выглядят гиперэхогенными. ГЦК более 20 мм могут проявляться типичными УЗИ паттернами вроде "гало", "мозаичного рисунка", "боковой тени" и "дорсального усиления", частота выявления которых коррелирует с размерами опухоли. «Гало» в 90,1% случаев соответствует тонкой фиброзной капсуле ГЦК [24]. Симптом «боковой тени» представляет собой рефракцию, возникающую при прохождении ультразвука с разной скоростью через образование и окружающие ткани. Эффект «дорсального усиления» не специфичен для ГЦК, так как возникает позади любого поражения, которое ослабляет звук в меньшей степени, нежели окружающие ткани, в связи с чем интенсивность проходящего сквозь него ультразвукового луча сохраняется дистальнее очага поражения (например, при кистах и гемангиомах). Характерную для ГЦК сосудистую инвазию можно регистрировать благодаря ЦДК [29].

УЗИ с исследованием альфа-фетопротейна (АФП) или без него рекомендуется проводить раз в полго-

да в качестве скрининга ГЦК у больных в группах риска. Использование интервала в 6 месяцев связано с особенностями роста опухоли: как правило, до увеличения опухоли вдвое проходит 80-117 дней [24].

Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) и Европейская ассоциация исследований печени (Association for the Study of Liver, EASL) рекомендуют применять КТ с 4х-фазным внутривенным контрастированием и МРТ для корректной диагностики ГЦК, что обусловлено в первую очередь особенностями кровоснабжения печени. В частности, кровоснабжение печени на 4/5 обеспечивается воротной веной и лишь на 1/5 печёночной артерией, в то время как васкуляризация узлов ГЦК осуществляется преимущественно за счёт печёночной артерии. Таким образом, удаётся выявить значимые для диагностики отличия в контрастировании. Также, ГЦК характеризуется наличием большого числа сосудистых аномалий с аберрантной микроциркуляторностью, обусловленной артериогенезом и капилляризацией. Вышеперечисленное обуславливает гетерогенное контрастирование опухоли в артериальную фазу (АФ) и быстрое вымывание контраста в более поздние фазы [30]. Также отмечаются и другие особенности ГЦК: в 30-67% случаях встречается изо-гиподенсивный ободок «капсулы», которая характеризуется персистирующим накоплением контраста в более поздних фазах; может наблюдаться центральный рубец в виде линейной или лучистой структуры [31].

Анализ исследований продемонстрировал высокие показатели чувствительности и специфичности динамической КТ в диагностике ГЦК, которые составили 70-81% и 79-94% соответственно [32]. Несмотря на превосходство над УЗИ по данным показателям, КТ не рекомендована для скрининга ГЦК из-за дороговизны и лучевой нагрузки [33-34].

В последнее время широко используются некоторые модификации КТ для снижения дозы облучения, включая автоматическую модуляцию тока, автоматический выбор пикового килонапряжения и алгоритмы итерационной реконструкции, что способствовало снижению лучевой нагрузки без ущерба для качества изображения и диагностических характеристик. Новые возможности открывает низкодозная двухфазная КТ (НДКТ). По результатам проспективного исследования НДКТ показала достоверно более высокую чувствительность (83,3% против 29,2%, $p < 0,001$) и специфичность (95,6% против 87,7%, $p = 0,03$), чем УЗИ. Ложноположительный результат был зарегистрирован у 14 участников УЗИ и у 5 участников НДКТ [35].

Двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ), использующая два различных спектра рентгеновского излучения, повышает диагностическую ценность КТ, за счёт дополнительной информации о химическом составе тканей [36]. Чувствительность ДЭКТ к небольшим поражениям печени (<1 см) составляет около 69%, а диагностическая специфичность для ГЦК и метастазов составила около 60% [37].

Количественное определение йода на основе ДЭКТ помогает обнаружить опухолевые тромбы воротной вены. Поглощение йода на ДЭКТ рассматривается в качестве маркера ответа опухоли на радиоэмболизацию и антиангиогенную терапию [38]. Y. Nagayama с соавторами определили, что снижение вдвое дозировки контрастного вещества при ДЭКТ значительно не повлияло на качество изображений [39]. Хотя усовершенствованные методики КТ позволяют значительно снизить лучевую нагрузку, эта проблема всё ещё остаётся актуальной в скрининге групп с повышенным риском формирования ГЦК.

МРТ не только успешно решает вопросы лучевой безопасности пациентов, не обладая ионизирующим излучением, но и демонстрирует отличные результаты в визуализации и дифференциальной диагностике опухолей печени. Чувствительность МРТ в диагностике ГЦК колеблется в диапазоне 69-94%, специфичность – 87-94%. Однако, показатели чувствительности, как и в случае с УЗИ и КТ, зависят от размеров опухоли, и в случае с очагами диаметром более 2 см достигают 86%, при очагах диаметром менее 2 см – 69% [40].

В отличие от КТ, МРТ располагает арсеналом специальных гепатотропных контрастных препаратов (мангафодипир, гадобенатадимерглюмин, гадокетовая кислота и др.), которые селективно накапливаются неизменёнными гепатоцитами. Однако результаты мета-анализа, проведенного D.W. Kim с соавторами, показали, что объединенная чувствительность и специфичность достоверно не различались между МРТ с применением обычных (экстрацеллюлярных) контрастных препаратов (72% и 92%) и гепатоспецифичных (76% и 92%). Анализ в подгруппах не выявил различий в диагностической эффективности между гепатоспецифичными и обычными контрастными веществами в зависимости от дизайна исследования ($p \geq 0,11$), основного заболевания ($p \geq 0,09$), размера поражения (≤ 2 см, $p = 0,97$), эталонного стандарта ($p = 0,70$) или критериев визуализации ($p = 0,33$) [41].

Важной вехой в развитии лучевой диагностики ГЦК стало использование диффузионных взвешенных изображений (ДВИ) и карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), которые отражают клеточный компонент ткани, целостность мембран клеток и перфузию в микрокапиллярах. ДВИ-МРТ был более чувствительным (90,3% против 74,9%) и точным (91,9% против 76,9%) в диагностике ГЦК по сравнению с обычным МРТ. С помощью контрастных веществ ДВИ-МРТ имела 90,0% специфичность для выявления небольших ГЦК (менее 1 см). Кроме того, ДВИ-МРТ предоставила ценную информацию о гистологической классификации с точностью 78% для всех доброкачественных поражений и 71% для солидных поражений [42].

В последнее время активно обсуждается вопрос об использовании МРТ для скрининга ГЦК, в связи с невысокой чувствительностью УЗИ. Новейший мета-обзор и систематический анализ данных с 1 ноября 2017 года по 25 ноября 2022 года продемонстриро-

вал умеренные и тяжёлые ограничения в визуализации при УЗИ: чувствительность составила при баллах визуализации А – 56,7%, В – 30,3%, С – 6,9% [43]. Вместе с тем другой систематический обзор и мета-анализ сообщает о высокой чувствительности (86%) и специфичности (94%) сокращённого МРТ (с-МРТ) для скрининга ГЦК. При этом на эффективность с-МРТ не повлияли тип исследования, условия скрининга, референтный стандарт, наличие или отсутствие цирроза, а также этиология цирроза. Вместе с тем чувствительность с-МРТ для выявления ГЦК размером <2 см была ниже, чем для ГЦК размером ≥2 см (69% против 86%). Чувствительность и специфичность безконтрастного с-МРТ были сопоставимы с контрастным с-МРТ (86% и 94% против 87% и 94% соответственно). Но чувствительность УЗИ гораздо ниже, чем у с-МРТ (53% против 82%) [39].

По результатам исследования D.Q. Huang с соавторами, сравнивающего эффективность УЗИ и с-МРТ для скрининга ГЦК у больных с циррозом печени, ассоциированным с неалкогольной жировой болезнью 19 участников (35%) имели серьёзные ограничения визуализации при УЗИ, по сравнению с 10 (19%) на с-МРТ ($p < 0,0001$); более 10% объёма печени не визуализировалось у 9 (17%) участников УЗИ по сравнению с 1 (2%) участником на с-МРТ ($p < 0,0001$); ожирение было сильным и независимым предиктором тяжёлого ограничения визуализации при УЗИ (ОШ 5,1, ДИ 1,1-23,1, $p = 0,03$) после поправки на возраст, пол и этническую принадлежность [44].

По результатам ретроспективного исследования данных 188 пациентов выяснилось, что для безконтрастной с-МРТ чувствительность составила 85% (95% ДИ 75-91%), что сопоставимо с УЗИ и МРТ с контрастным усилением гадоксетовой кислотой; специфичность достигала 93% (95% ДИ 90-95%), а отрицательная прогностическая ценность 97% (95% ДИ 95-98%). При этом указывалось на отсутствие влияния жирового гепатоза на эффективность с-МРТ, благодаря чему данный метод является ценной альтернативой УЗИ в случае неоптимального качества при жировом гепатозе [45].

За последние несколько лет множество исследований подтвердили практическую значимость МРТ не только в дифференциальной диагностике ГЦК, но и в его гистологической классификации, оценке микрососудистой инвазии (МВИ), радиогеномике, прогнозировании рецидива после хирургической резекции, в оценке ответа на трансартериальную химиоэмболизацию и эффективности системного лечения ГЦК.

Следует учитывать, что даже визуализация на столь эффективном методе диагностики, как МРТ, страдает от субъективности, так как радиологи имеют разный опыт и навыки. В связи с чем возрастает значение радиомики, использующей передовую технологию обработки изображений для извлечения высокопроизводительных данных и количественного анализа поведения и гетерогенности опухоли. Например, исследования показали прикладную ценность функциональной МРТ-радиомики на основе

IVIM-DWI в прогнозировании патологической степени ГЦК [46-47]. Так, наличие МВИ свидетельствует о высокой инвазивности опухоли, что повышает частоту рецидивов ГЦК более чем в 4 раза. H. Li с соавторами обнаружили, что анализ гистограммы интравоксельного некогерентного движения на МРТ на основе объёма опухоли может быть использован для прогнозирования МВИ и что пятый процентиль истинного коэффициента диффузии является наиболее полезным для прогнозирования МВИ ГЦК [46]. E. Segal с соавторами оценили корреляцию между радиогеномными особенностями и фенотипом гена рака печени и сообщили, что 78% профилей экспрессии генов рака печени могут быть реконструированы по этой комбинации признаков [47]. B. Taouli с соавторами обнаружили, что существует сильная связь между особенностями визуализации, такими как «инфильтративный рисунок», «мозаичный вид» и «наличие макроваскулярной инвазии», и агрессивной геномной сигнатурой, определенной ранее [48]. T.C.H. Hui с соавторами использовали предоперационную МРТ для извлечения 290 параметров текстуры для прогнозирования рецидива у пациентов с ГЦК в течение 730 дней после хирургической резекции. Результаты показали, что точность предсказания текстурных особенностей на основе динамической МРТ с контрастным усилением в фазе равновесия составила 84% [49].

Обсуждение: Несмотря на улучшение показателей пятилетней выживаемости, ГЦК остаётся одной из главных причин онкологической смертности во всём мире. Доминирующая роль в этиопатогенезе ГЦК сохраняется за циррозом печени, ассоциированным с вирусными гепатитами В и С. Диагностика опухоли на ранних стадиях позволяет использовать резекцию и трансплантацию печени, способными повысить пятилетнюю выживаемость в 1,5-2 раза. Возможности биопсии ограничены чувствительностью и потенциальными осложнениями для пациента. В подавляющем большинстве случаев ГЦК может быть верифицирована методами неинвазивной лучевой диагностики.

Несмотря на невысокие показатели чувствительности УЗИ в диагностике ГЦК, ультразвуковой скрининг в группах повышенного риска в комбинации с исследованием АФП улучшает своевременную диагностику и прогноз. УЗИ с контрастированием и микроволновая визуализация демонстрируют более высокие показатели чувствительности и специфичности. Однако диффузный жировой гепатоз и небольшой размер опухолевых поражений ограничивают возможности УЗИ.

4-х фазная КТ является эффективным и высокоточным методом визуализации ГЦК, в то же время её роль ограничена лучевой нагрузкой для пациента. НДКТ решает проблему ионизирующего излучения и превосходит УЗИ, даже с учётом снижения качества изображения. ДЭКТ позволяет получить дополнительную информацию о химическом составе тканей.

МРТ показывает лучшие показатели чувствительности и специфичности, особенно при использова-

нии ДВИ и ИКД-карт. Не создавая лучевой нагрузки, в отличие от КТ, МРТ может использоваться в скрининге ГЦК среди групп риска. Ряд исследований показывают превосходство даже сокращённой МРТ над УЗИ в скрининге ГЦК, особенно у пациентов с сопутствующим жировым гепатозом, который серьёзно ограничивает возможности ультразвукового метода.

Известные методы лучевой диагностики в своей оценке опираются на опыт и квалификацию радиологов. Проблему субъективности в радиологии в перспективе способны решить развивающиеся методы радиомики, в том числе МРТ-радиомика на основе IVIM-DWI.

В настоящее время изучение возможностей лучевых методов исследования в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы продолжаются.

Заключение: Чувствительность УЗИ в выявлении ГЦК остаётся низкой, особенно при опухолях небольшого размера и у пациентов с диффузным жировым гепатозом. CEUS и MFI повышают чувствительность метода за счёт визуализации опухолевой васкуляризации. НДКТ сопряжена с меньшей лучевой нагрузкой на пациента по сравнению с КТ и демонстрирует лучшие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с УЗИ. ДЭКТ улучшает обнаружение опухолевых тромбов воротной вены, а поглощение йода может использоваться в качестве маркера ответа опухоли на радиоэмболизацию и антиангиогенную терапию. Чувствительность и специфичность сокращённого МРТ не зависят от жирового гепатоза и использования контрастных препаратов, превосходя показатели УЗИ, в связи с чем данный метод перспективен для скрининга ГЦК в группах риска. МРТ-радиомика представляет прикладную значимость в гистологической классификации ГЦК, оценке МВИ, радиогеномике, прогнозировании рецидива после хирургической резекции и в оценке ответа на трансартериальную химиоэмболизацию и системную терапию.

Список использованных источников:

- Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Amit G.S., Eli P., Sasan R., Riccardi L., Kazuhiko K., Jessica Z.-R., Richard S. F. Hepatocellular carcinoma // *Nat Rev Dis Primers*. – 2021. – Vol. 7, no. 6. – P. 1-28. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin*. – 2024. – Vol. 74, no. 3. – P. 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Rumgay H., Arnold M., Ferlay J., Lesi O., Cabasag C., Vignat J., Laversanne M., McGlynn K., Soerjomataram I. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040 // *J. Hepatol*. – 2022. – Vol. 6. – P. 1598-1606. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.021>
- Hyuna S., Jacques F., Rebecca L., Mathieu L., Isabelle S., Ahmedin J., Freddie B. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin*. – 2021. – Vol. 71, no. 3. – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Rich N., Yopp A., Singal A., Murphy C. Hepatocellular Carcinoma Incidence Is Decreasing Among Younger Adults in the United States // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2020. – Vol. 1. – P. 242-248. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.043>
- Rebecca L. Siegel M., Kimberly D., Ahmedin J. Cancer statistics, 2020 // *CA Cancer J. Clin*. – 2020. – Vol. 70, no. 1. – P. 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Rutherford M., Arnold M., Bardot A., Ferlay J., De P., Tervonen H., Little A., Bucher O., St. Jacques N., Gavin A., Engholm G., Møller B., O'Connell D., Merrett N., Parkin D., Bray F., Soerjomataram I. Comparison of liver cancer incidence and survival by subtypes across seven high-

income countries // *Int. J. Cancer*. – 2021. – Vol. 149, no. 12. – P. 2020-2031. <https://doi.org/10.1002/ijc.33767>

8. Allemanni C., Matsuda T., Di C., Harewood R., Matz M., Nikšić M., Bonaventure A., Valkov M., Johnson C., Estève J., Ogunbiyi O., Azevedo E., Chen W., Eser S., Engholm G., Stiller C., Monnereau A., Woods R., Visser O., Lim G., Aitken J., Weir H., Coleman M. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391, no. 10125. – P. 1023-1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)

9. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Азмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические материалы). – Алматы: АО «KazNIIOnP», 2023. – 430 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2022 god (statisticheskie i analiticheskie materialy). – Алматы: АО «KazNIIOnP», 2023. – 430 s. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.52532/1-09-2023-1-430>

10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol*. – 2018. – Vol. 69, no. 1. – P. 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>

11. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn, Richard S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 68, no. 2. – P. 723-750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>

12. Delphine M.-B., Catherine de M., Silvia F., Martyn P. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide // *Int. J. Cancer*. – 2018. – Vol. 142, no. 12. – P. 2471-2477. <https://doi.org/10.1002/ijc.31280>

13. Puigvehi M., Moctezuma-Velazquez C., Villanueva A., Llovet J.M. The oncogenic role of hepatitis delta virus in hepatocellular carcinoma // *JHEP Rep*. – 2019. – Vol. 1, no. 2. – P. 120-130. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.05.001>

14. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, no. 10258. – P. 1223-1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)

15. Rumgay H., Shield K., Charvat H., Ferrari P., Sornpaisarn B., Obot I., Islami F., Lemmens V., Rehm J., Soerjomataram I. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study // *Lancet Oncol*. – 2021. – Vol. 22, no. 8. – P. 1071-1080. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00279-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00279-5)

16. McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 73, no. 1. – P. 4-13. <https://doi.org/10.1002/hep.31288>

17. Dhanasekaran R., Nault J.C., Roberts L.R., Zucman-Rossi J. Genomic Medicine and Implications for Hepatocellular Carcinoma Prevention and Therapy // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, no. 2. – P. 492-509. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.001>

18. Wang S., Shi H., Liu T., Li M., Zhou S., Qiu X., Wang Z., Hu W., Guo W., Chen X., Guo H., Shi X., Shi J., Zang Y., Cao J., Wu L. Mutation profile and its correlation with clinicopathology in Chinese hepatocellular carcinoma patients // *Hepatobiliary Surg. Nutr*. – 2021. – Vol. 10, no. 2. – P. 172-179. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.09.17>

19. Imamura T., Okamura Y. Genomic alterations in hepatocellular carcinoma and their clinical application to genomic medicine // *Hepatobiliary Surg. Nutr*. – 2022. – Vol. 11, no. 3. – P. 449-452. <https://doi.org/10.21037/hbsn-22-135>

20. Seehofer D., Öllinger R., Denecke T., Schmelzle M., Andreou A., Schott E., Pratschke J. Blood Transfusions and Tumor Biopsy May Increase HCC Recurrence Rates after Liver Transplantation // *J. Transplant*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-9. <https://doi.org/10.1155/2017/9731095>

21. Ayuso C., Rimola J., Vilana R., Burrel M., Darnell A., Garcia-Criado A., Bianchi L., Belmonte E., Caparroz C., Barrufet M., Bruix J., Bru C. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines // *Eur. J. Radiol*. – 2018. – Vol. 101. – P. 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.01.025>

22. Elmohr M., Elsayes K. M., Chernyak V. LI-RADS: Review and updates // *Clin. Liver Dis*. – 2021. – Vol. 17, no. 3. – P. 108-112. <https://doi.org/10.1002/cld.991>

23. Исаматов Б.К., Сатыбалды М.Б., Мукашева Н.М., Кенжебек А.Э., Куралбек А.О. Современные лучевые методы исследования в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы // *Вестник КазНМУ*. – 2018. – № 3. – С. 7-14 [Isamatov B.K., Sатыбалды M.B., Mukasheva N.M., Kenzhebek A.E., Kuralbek A.O. Sovremennye lucheveye metody issledovaniya v diagnostike gepatocellyulyarnoy karcinomy // *Vestnik KazNMU*. – 2018. – № 3. – С. 7-14 (in Russ.)]. <https://kaznmu.kz/press/wp-content/>

- uploads/2018/12/СОВРЕМЕННЫЕ-ЛУЧЕВЫЕ-МЕТОДЫ-ИССЛЕДОВАНИЯ-В-ДИАГНОСТИКЕ-ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ-КАРЦИНОМЫ.pdf
24. Tzartzeva K., Obi J., Rich N.E., Parikh N.D., Marrero J.A., Yopp A., Waljee A.K., Singal A.G. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 154, no. 6. – P. 1706-1718. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.064>
 25. Kim B.R., Lee J.M., Lee D.H., Yoon J.H., Hur B.Y., Suh K.S. Diagnostic Performance of Gadoteric Acid-enhanced Liver MR Imaging versus Multidetector CT in the Detection of Dysplastic Nodules and Early Hepatocellular Carcinoma // *Radiology*. – 2017. – Vol. 285, no. 1. – P. 134-146. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162080>
 26. Shah S.C., Piazzuelo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 161, no. 4. – P. 1325-1332. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>
 27. Samoylova M.L., Mehta N., Roberts J.P., Yao F.Y. Predictors of Ultrasound Failure to Detect Hepatocellular Carcinoma // *Liver Transpl.* – 2018. – Vol. 24, no. 9. – P. 1171-1177. <https://doi.org/10.1002/lt.25202>
 28. Eisenbrey, J.R., Gabriel, H., Savsani, E., Lyshchik A. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in HCC diagnosis and assessment of tumor response to locoregional therapies // *Abdom. Radiol. (NY)*. – 2021. – Vol. 46, no. 8. – P. 3579-3595. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03059-y>
 29. Bae J.S., Lee J.M., Jeon S.K., Jang S. Comparison of MicroFlow Imaging with color and power Doppler imaging for detecting and characterizing blood flow signals in hepatocellular carcinoma // *Ultrasonography*. – 2020. – Vol. 39, no. 1. – P. 85-93. <https://doi.org/10.14366/usg.19033>
 30. Tanaka, H. Current role of ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma // *J. Med. Ultrasonics*. – 2020. – Vol. 47. – P. 239-255. <https://doi.org/10.1007/s10396-020-01012-y>
 31. Mossenta M., Busato D., Baboci L., Di Cintio F., Toffoli G., Dal Bo M. New Insight into Therapies Targeting Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11, no. 8. – P. 1086. <https://doi.org/10.3390/cancers11081086>
 32. Haj-Mirzaian A., Kadivar A., Kamel I.R., Zaheer A. Updates on Imaging of Liver Tumors // *Curr. Oncol. Rep.* – 2020. – Vol. 22. – Art. no. 46. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00907-w>
 33. Guo J., Seo Y., Ren S., Hong S., Lee D., Kim S., Jiang Y. Diagnostic performance of contrast-enhanced multidetector computed tomography and gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a meta-analysis // *Abdom Radiol (NY)*. – 2016. – Vol. 41, no. 10. – P. 1960-1972. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0807-8>
 34. Yang J.D., Mannalithara A., Piscitello A.J., Kisiel J.B., Gores G.J., Roberts L.R., Kim W.R. Impact of surveillance for hepatocellular carcinoma on survival in patients with compensated cirrhosis // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 68, no. 1. – P. 78-88. <https://doi.org/10.1002/hep.29594>
 35. Jeong H. Y., Jeong M. L., A Comparison of Biannual Two-Phase Low-Dose Liver CT and US for HCC Surveillance in a Group at High Risk of HCC Development // *Liver Cancer*. – 2020. – Vol. 9, no. 5. – P. 503-517. <https://doi.org/10.1159/000506834>
 36. Li J., Zhao S., Ling Z., Li D., Jia G., Zhao C., Lin X., Dai Y., Jiang H., Wang S. Dual-Energy Computed Tomography Imaging in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Preliminary Study // *Contrast Media Mol. Imaging*. – 2022. – Art. No. 2146343. <https://doi.org/10.1155/2022/2146343>
 37. Fan P.L., Chu J., Wang Q., Wang C. The clinical value of dual-energy computed tomography and diffusion-weighted imaging in the context of liver cancer: A narrative review // *J. Clin. Ultrasound*. – 2022. – Vol. 50, no. 6. – P. 862-868. <https://doi.org/10.1002/jcu.23197>
 38. Ascenti G., Sofia C., Mazziotti S., Silipigni S., D'Angelo T., Pergolizzi S., Scribano E. Dual-energy CT with iodine quantification in distinguishing between bland and neoplastic portal vein thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma // *Clin Radiol.* – 2016. – Vol. 71, no. 9. – P. 938.e1-938.e9. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.05.002>
 39. Nagayama Y., Nakaura T., Oda S., Utsunomiya D., Funama Y., Iyama Y., Taguchi N., Namimoto T., Yuki H., Kidoh M., Hirata K., Nakagawa M., Yamashita Y. Dual-layer DECT for multiphasic hepatic CT with 50 percent iodine load: a matched-pair comparison with a 120 kVp protocol // *Eur. Radiol.* – 2018. – Vol. 28, no. 4. – P. 1719-1730. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5114-3>
 40. Altenbernd J., Wetter A., Forsting M., Umutlu L. Treatment response after radioembolisation in patients with hepatocellular carcinoma-An evaluation with dual energy computed-tomography // *Eur. J. Radiol. Open*. – 2016. – Vol. 25, no. 3. – P. 230-235. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2016.08.002>
 41. Kim D.W., Choi S.H., Kim S.Y., Byun J.H., Lee S.S., Park S.H., Kim K.W. Diagnostic performance of MRI for HCC according to contrast agent type: a systematic review and meta-analysis // *Hepato. Int.* – 2020. – Vol. 14, no. 6. – P. 1009-1022. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10100-7>
 42. Surov A., Pech M., Omari J., Fischbach F., Damm R., Fischbach K., Powerski M., Relja B., Wienke A. Diffusion-Weighted Imaging Reflects Tumor Grading and Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma // *Liver Cancer*. – 2021. – Vol. 10, no. 1. – P. 10-24. doi: 10.1159/000511384. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33708636; PMCID: PMC7923880.
 43. Elbanna K.Y., Mansoori B., Mileto A., Rogalla P., Guimaraes L. Dual-energy CT in diffuse liver disease: is there a role? // *Abdom Radiol (NY)*. – 2020. – Vol. 45, № 11. – P. 3413-3424. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02702-4>
 44. Huang D.Q., Fowler K.J., Liao J., Cunha G.M., Louie A.L., An J.Y., Bettencourt R., Jung J., Gitto Z., Hernandez C., Lopez S.J., Gupta H., Sirlin C.B., Marks R.M., Loomba R. Comparative efficacy of an optimal exam between ultrasound versus abbreviated MRI for HCC screening in NAFLD cirrhosis: A prospective study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2022. – Vol. 55, no. 7. – P. 820-827. <https://doi.org/10.1111/apt.16844>
 45. Chan M.V., McDonald S.J., Ong Y.Y., Mastrocostas K., Ho E., Huo Y.R., Santhakumar C., Lee A.U., Yang J. HCC screening: assessment of an abbreviated non-contrast MRI protocol // *Eur. Radiol. Exp.* – 2019. – Vol. 3. – Art. No. 49. <https://doi.org/10.1186/s41747-019-0126-1>
 46. Li H., Zhang J., Zheng Z., Guo Y., Chen M., Xie C., Zhang Z., Mei Y., Feng Y., Xu Y. Preoperative histogram analysis of intravoxel incoherent motion (IVIM) for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma // *Eur. J. Radiol.* – 2018. – Vol. 105. – P. 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.05.032>
 47. Segal E., Sirlin C.B., Ooi C., Adler A.S., Gollub J., Chen X., Chan B.K., Matcuk G.R., Barry C.T., Chang H.Y., Kuo M.D. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging // *Nat. Biotechnol.* – 2017. – Vol. 25, no. 6. – P. 675-680. <https://doi.org/10.1038/nbt1306>
 48. Taouli B., Hoshida Y., Kakite S., Chen X., Tan P.S., Sun X., Kihira S., Kojima K., Toffanin S., Fiel M.I., Hirschfield H., Wagner M., Llovet J.M. Imaging-based surrogate markers of transcriptome subclasses and signatures in hepatocellular carcinoma: preliminary results // *Eur. Radiol.* – 2017. – Vol. 27, no. 11. – P. 4472-4481. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4844-6>
 49. Hui T.C.H., Chuah T.K., Low H.M., Tan C.H. Predicting early recurrence of hepatocellular carcinoma with texture analysis of preoperative MRI: a radiomics study // *Clin. Radiol.* – 2018. – Vol. 73, no. 12. – P. 1056.e11-1056.e16. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.07.109>

АНДАТПА

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫ КАРЦИНОМАНЫҢ ЗАМАНАУИ СӘУЛЕЛІК ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ ЖАҢА МҮМКІНДІКТЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

мүмкіндіктері: әдебиеттерге шолу

Б.К. Исмаилов¹, С.Д. Дурсунов¹, А.С. Айнақұлова^{1,2}, А.А. Мустапаева¹, Ж.М. Аманқұлов^{1,2}, Ж.Ж. Жолдыбай¹

¹С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті) КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

²Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты) АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Гепатоцеллюлярлы карцинома (ГЦК) – бауырдың ең көп таралған бастапқы қатерлі ісігі (80-90%), қатерлі ісіктер құрылымында 6-шы орында және бүкіл әлем бойынша қатерлі ісікпен болатын өлімнің ең көп тараған 3-ші себебі болып табылады. Локорегионарлық терапия, мақсатты терапия және иммунотерапия саласындағы жетістіктерге қарамастан, прогрессивті НСС-де орташа өмір сүру деңгейі 2 жылдан аспайды, ал 5 жылдық өмір сүру деңгейі 18% құрайды. Ісіктің ерте сатысында диагноз қою бес жылдық өмір сүруді 1,5-2 есе арттыруға қабілетті резекция мен бауыр трансплантациясын қолдануға мүмкіндік береді. Биопсия мүмкіндіктері пациент үшін сезімталдықпен және ықтимал асқынулармен шектеледі. Жағдайлардың басым көпшілігінде НСС инвазивті емес сәулелік диагностика әдістерімен тексерілуі мүмкін.

Зерттеудің мақсаты: ГЦК сәулелі диагностикасының заманауи әдістерінің тиімділігін бағалау болып табылады
Әдістері: Бұл әдеби шолуда гепатоцеллюлярлы карциноманы сәулелік диагностикалаудың заманауи әдістерінің мүмкіндіктері туралы мақалалар мен әдеби шолулар бар. Деректерді іздеу PubMed, BMC medicine, google scholar жүйелерінде гепатоцеллюлярлы карцинома, ультрадыбыстық зерттеу, компьютерлі томография, магнитті-резонанстық томография, мәліметтер базасындағы радиохирургия кілт сөздерін қолдана отырып жүргізілді. Барлығы 123 басылым табылды, оның 49 көзі осы шолуға енгізілген.

Нәтижелері: Шолу мақаласы гепатоцеллюлярлы карциноманың эпидемиологиясының, генетикасының, этиологиясының және сәулелік диагностикасының өзекті мәселелерін қарастырады. CEUS және MFI, NDKT және DEKT, a-MRI тиімділігі туралы жаңартылған деректер ұсынылған. Радиологиядағы субъективтілік мәселесін шешетін және ГЦК инвазивті емес диагностикасында жаңа мүмкіндіктер ұсынатын MPT радиомикасының перспективалары сипатталған. Қазіргі уақытта гепатоцеллюлярлы карциноманы диагностикалауда сәулелік зерттеу әдістерінің мүмкіндіктерін зерттеу жалғасуда.

Қорытынды: CEUS ісік тамырларын визуализациялауда жоғары тиімді. NDKT сезімталдық пен ерекшелікте ультрадыбыстық зерттеуден асып түседі. A-MRI ультрадыбыспен салыстырғанда тәуекел топтарында скринингтік әдіс ретінде жақсы нәтижелерді көрсетеді. MPT радиомикасы ісіктің гистологиялық классификациясы мен радиогеномикасын анықтауға, хирургиялық резекциядан кейін қайталануды болжауға, МВИ-ді бағалауға және трансартериялық химиоэмболизация мен жүйелік терапияға жасауға беруге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: гепатоцеллюлярлы карцинома (ГЦК), ультрадыбыстық зерттеу (УЗ), компьютерлі томография (КТ), магнитті-резонанстық томография (МРТ), радиомика.

ABSTRACT

NEW POSSIBILITIES OF MODERN RADIOLOGY DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A LITERATURE REVIEW

B.K. Isamatov¹, S.D. Dursunov¹, A.S. Ainakulova^{1,2}, A.A. Mustapaeva¹, J.M. Amankulov^{1,2}, Zh.Zh. Zholdybay¹

¹«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NpJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant liver tumor (80-90%), ranks 6th among malignant neoplasms and is the 3rd leading cause of cancer mortality worldwide. Despite advances in locoregional therapy, targeted therapy, and immunotherapy, the median survival for advanced HCC does not exceed 2 years, and the 5-year survival rate is 18%. Diagnosis of the tumor at an early stage allows for resection and liver transplantation, which can increase the 5-year survival rate by 1.5-2 times. The options for biopsy are limited by sensitivity and potential complications for the patient. In most cases, HCC can be detected by non-invasive radiology.

The study aimed to evaluate the effectiveness of modern methods of radiological diagnosis of HCC.

Methods: This literature review included published articles and studies on the capacity of modern methods of radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. Data were found in PubMed, BMC Medicine, and Google Scientific using the keywords 'hepatocellular carcinoma,' 'ultrasound examination,' 'computed tomography,' 'magnetic resonance imaging,' and 'radiomics.' A total of 123 publications were found; 49 sources were included in this review.

Results: The review article addresses current issues of HCC epidemiology, genetics, etiology, and radiology diagnosis. Updated data on the efficacy of CEUS and MFI, LDCT and DECT, and a-MRI are presented. The prospects of MRI-radiomics, which solves the problem of subjectivity in radiology and offers new possibilities in the non-invasive diagnosis of HCC, are described. The study of the possibilities of radiology methods in the diagnosis of HCC continues.

Conclusion: CEUS is highly effective for imaging tumor vascularization. LDCT is superior to ultrasound in sensitivity and specificity. A shortened MRI protocol delivers better results than an ultrasound as a screening tool for high-risk groups. MRI-radiomics can determine the tumor histological classification and radiogenomics, predict recurrence after surgical resection, and evaluate measurement methodology and response to transarterial chemoembolization and systemic therapy.

Keywords: hepatocellular carcinoma (HCC), ultrasound (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), radiomics.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Исаматов Б.К., Аманкулов Ж.М., Жолдыбай Ж.Ж.; научный дизайн – Исаматов Б.К., Айнаулова А.С., Мустапаева А.А.; исполнение заявленного научного исследования – Дурсунов С.Д., Айнаулова А.С., Аманкулов Ж.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Исаматов Б.К., Айнаулова А.С., Мустапаева А.А., Жолдыбай Ж.Ж.; Дурсунов С.Д.; создание научной статьи – Исаматов Б.К., Дурсунов С.Д., Айнаулова А.С.

Сведения об авторах:

Исаматов Б.К. – ассистент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Каззахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77078288351, e-mail: b.isamatov@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5515-8468;

Дурсунов С.Д. (корреспондирующий автор) – резидент кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Каззахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77052490999, e-mail: sultandursunov@gmail.com, ORCID ID: 0009-0007-0638-7065;

Айнакулова А.С. – PhD, доцент кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Каззахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», врач лучевой диагностики отд. Радиологии и Ядерной медицины АО «Каззахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017242429, e-mail: ar89@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-1773-5145;

Мустапаева А.А. – PhD, доцент кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Каззахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77758555761, e-mail: mustapaeva_aigerim@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9738-5995;

Аманкулов Ж.М. – PhD, заведующий отделением радиологии и ядерной медицины АО «Каззахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», ассистент кафедры «Визуальная диагностика», «Каззахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013514213, e-mail: zhandos.amankulov@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7389-3119;

Жолдыбай Ж.Ж. – д.м.н., проф., зав. каф. «Визуальная диагностика», НАО «Каззахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7772101612, e-mail: joldybay.j@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0553-9016.

Адрес для корреспонденции: Дурсунов С.Д., улица Феокистова 31, село Карасай, Енбекшиказахский район, Алматинская область 040432, Республика Казахстан.

STRATIFICATION OF WELL-DIFFERENTIATED THYROID CANCER BASED ON MOLECULAR GENETIC TESTING: A LITERATURE REVIEW

N.V. SLONEVA¹, D.R. KAIDAROVA¹, M.E. KAIBAROV¹, D.G. ADILBAY²

¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Louisiana State University, Health Sciences, Shreveport, USA

ABSTRACT

Relevance: Thyroid cancer (TC) is among the most significant malignant diseases of the head and neck, with a steadily growing number of newly diagnosed cases throughout the world. Despite a relatively modest 17th place of TC in the structure of cancer incidence, its treatment in recent decades has seriously worried scientists and physicians due to a very rapid increase in TC incidence among young and middle-aged people. Iodine deficiency decreases immune function, and the effects of ionizing radiation play a role in the development of thyroid cancer. This leads to the development of a stratification system for well-differentiated thyroid cancer (WDTC) at the molecular genetic level. This system is necessary to select patients at risk of progression and to apply aggressive radionuclide therapy and suppressive hormone therapy only to those patients who need it.

The study aimed to systematize data from the current literature to assess the need to develop a prognostic stratification of patients with WDTC based on molecular genetic testing.

Methods: A literature review of scientific publications was conducted from the PubMed search database from September 2017 to December 2023. Inclusion criteria: publication date from 2017 to present for the main keywords: 'High differentiated thyroid cancer', 'prognostic stratification of WDTC based on molecular tests, 'WDTC mutation markers.' Some clinical studies of domestic and foreign specialists were also considered.

Results: Based on a meta-review of literature data on prognostic stratification of WDTC patients, the rationale for expanding the panel of genetic markers associated with aggressive forms of WDTC is presented, the importance of gene mutation in the occurrence of disease recurrence, and the choice of adequate treatment is proven.

Conclusions: Research efforts are underway to find genetic and pathomorphologic predictors of the prognosis of the disease. Knowledge of molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis provides a wide range of opportunities for applying molecular diagnostics in differential diagnosis, prognosis of the course of the disease, and treatment of aggressive forms of tumors.

Keywords: well-differentiated thyroid cancer (WDTC), prognostic stratification of WDTC, WDTC mutation markers.

Introduction: Thyroid cancer (TC) is among the most significant malignant diseases of the head and neck, with a steadily growing number of newly diagnosed cases throughout the world. Despite a relatively modest 17th place of TC in the structure of cancer incidence, its treatment in recent decades has seriously worried scientists and physicians due to a very rapid increase in TC incidence among young and middle-aged people [1]. According to GLOBOCAN 2021, about 500 new TC cases are detected in Kazakhstan yearly, with a crude incidence of 4.2 per 100,000 population. TC is three times more common in women. A gender-standardized incidence worldwide is 6.1 in women and 1.9 in men.

Most cases of TC are associated with nodular goiter. The next most common factors for TC development include hereditary predisposition, lymphadenopathy, voice changes, etc. The most common methods of primary diagnosis of nodular goiter are palpation of the thyroid gland and regional lymph nodes and taking an anamnesis to exclude risk factors for the development of aggressive forms of TC, such as a hereditary predis-

position to thyroid cancer, a history of radiation exposure to the head and neck, dysphagia, dysphonia, thyroid neoplasms accidentally detected during positron emission tomography (PET), as well as a history of surgery for thyroid cancer. Laboratory methods are also used to diagnose thyroid cancer: ultrasound, fine-needle aspiration biopsy, pathomorphological examination, molecular genetic testing (MGT), and computed tomography [2].

Well-differentiated thyroid cancer (WDTC) is the most common histological subtype of thyroid cancer and is characterized by a relatively favorable course and high relapse-free and overall survival [3].

The RAI-R study involving 132 patients with malignant thyroid tumors (59 papillary, 24 follicular, 35 Hurthle cell, and 14 anaplastic thyroid carcinomas) identified seven target fusions in samples with no known DNA gene variants. They included commonly reported gene fusions such as CCDC6/RET (PTC1), PRKAR1A/RET (PTC2), or ETV6/NTRK3, as well as gene fusions that are less common in TC (TPM3/NTRK1, EML4/ALK, or EML4/

NTRK3). Notably, most gene fusions were detected in papillary TC (PTC), and MAPK-related changes were less common in Hürthle cell carcinoma (2/35). In 12% of TC carcinoma cases in the RAI-R study with no known DNA gene variants, they detected targeted gene fusions that can be efficiently identified in formaldehyde-fixed tissue. Compounds of these genes can serve as a pre-clinical justification for introducing specific inhibitors in a personalized treatment regimen for this group of patients to restore iodine delivery and/or take advantage of direct effects on tumor cell viability during disease progression [4-5].

In the Russian clinical study on TC diagnostics and treatment in adults, surgical treatment was most acceptable in patients with low-risk TC, with a tumor size of 1 to 4 cm without extrathyroidal invasion [6].

Methods for molecular diagnostics of thyroid tumors are currently being developed. Most studies focus on molecular genetic research, given that this area is understudied. Scientific research at the molecular genetic level follows several main directions: differential diagnosis of thyroid tumors, prognostic significance of identified mutations in TC, and targeted therapy for aggressive or radioactive iodine-resistant forms of TC [7].

The study aimed to systematize data from the current literature to assess the need to develop a prognostic stratification of patients with WDTC based on molecular genetic testing.

Materials and Methods: A literature review of scientific publications was conducted from the PubMed search database from September 2017 to December 2023. Inclusion criteria: publication date from 2017 to present for the main keywords: 'High differentiated thyroid cancer', ' prognostic stratification of WDTC based on molecular studies,' and 'WDTC mutation markers.' Some clinical studies of domestic and foreign specialists were also considered. Fifteen publications were included in the analysis.

Results: The importance of MGT is immense. Still, MGT findings have not yet been included in any TC staging system. In 2015, the American Thyroid Association (ATA) proposed identifying BRAF and TERT mutations. However, a more accurate stratification of the risk of relapse of PTC is required since most patients with a favorable prognosis are overtreated. In contrast, the treatment of patients with aggressive TC types is not substantiated enough.

This disease's clinical outcome is associated with various mutations occurring in the thyroid gland. BRAF V600E is the most common mutation in TC and is associated with a higher risk of relapse. Mutational changes in the TERT promoter are associated with distant metastases and the greatest mortality risk in advanced TC cases. Differentiated thyroid tumors containing RAS mutations without any accompanying changes have

an excellent prognosis. Other genetic changes in TC include rearrangements of the NTRK, RET, ALK, BRAF, MET, FGFR, PPAR γ , or ROS1 genes, and their relationship with the disease outcome has not yet been sufficiently studied. In children with TC, NTRK fusions are eight times more common than in adults, with a frequency of 18.3% to 25.9% [8].

A study of thyroid tumor frequency showed that 50% of those diagnosed were at the age of 60. Seventy-eight comprehensive studies revealed a significant relationship between the presence of BRAF mutations and metastasis to cervical lymph nodes. Out of 46 studies in Eastern Asia, 24 presented data on metastasis to central lymph nodes, 11 – on metastasis to the lateral lymph nodes, and 10 analyzed a classical/traditional PTC. The Metacum analysis showed no significant association between BRAF and LNM mutations until 2012. After 2012, a significant association began to emerge between BRAF and LNM mutations, which became consistent in 2017 [9].

In Korea, they found specific WDTC variants that influence the type of PTC. Although DTC and PTC are cancer originating from follicular cells, differences still exist between them. The studies show that TC development risk analysis should consider the type of cancer and the patient's personal genotype. Finally, they made a GWAS analysis to reveal DTC in the Korean population and found new susceptibility loci for VAV3, PCNXL2, FHIT, SEPT11, MSRB3, and INSR. Those findings were verified by a cis-eQTL test, an analysis using RNA sequencing data from tumor and normal thyroid tissues. The results obtained could be used to diagnose and choose the treatment tactics for malignant thyroid tumors, which, in turn, will allow us to understand genetic factors in the era of personalized cancer medicine [10].

The study by the National Cancer Institute under the grant for the support of MSK oncological center / main grant (P30 CA008748) and the Bayer AG research grant collected the biggest sample of solid tumors with positive NTRK fusion stained by Pan-Trk immunohistochemistry (IHC). For the first time, this research has described in detail the sensitivity and specificity of a targeted DNA-based next-generation sequencing panel to detect NTRK1-3 fusions. Pan-Trk IHC presented a total sensitivity of 88%; at that, NTRK3 fusions were responsible for the vast majority of false negative results. DNA-based sequencing had a sensitivity of 81%, with most false negative results due to NTRK2 and NTRK3 fusions. DNA-based sequencing specificity exceeded 99%, while IHC specificity largely depended on the examined tumor type. Thus, IHC could potentially exclude NTRK fusion in solid tumors unless IHC sensitivity was not less than 100%. Although, in this study, immunostaining in tumors with NTRK amplification could be attributed to other factors like neuron differentiation,

former studies prove the contrary. Therefore, a positive IHC in such tumors requires further examination using other available tests [11].

There are very few studies on molecular genetic markers. S. Lukyanov et al. assessed microRNA expression in different groups at risk of relapse. The expression of oncogenic miR-221 was found to vary significantly: it was high in the group with a high risk of relapse and lower in the low-risk group. MicroRNA expression levels also varied and were much lower in all risk groups. Therefore, microRNA expression level should be determined at the preoperative stage during fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodes [12].

Based on the above, the use of new molecular genetic testing in diagnostics and treatment of thyroid neoplasms provides a more accurate characterization of pathological changes, assessing the nature of pathological changes in the thyroid gland based on the study of genetic mechanisms of carcinogenesis and choosing an optimal personalized treatment tactics. Searching for new molecular genetic markers and their combinations is important for assessing the PTC relapse risk.

Discussion: In recent years, several cases of aggressive course of DTC have been described in the literature. Clinical studies are searching for genetic and pathomorphological predictors of disease prognosis. Rapid metastasis of DTC requires the introduction of molecular and histological markers into practice to clarify the degree of aggressiveness of these forms of cancer and find new targets for the development of personalized therapy and diagnostics. This approach will enable oncologists to develop an individual patient management plan, considering the tumor's metastatic potential and the possibility of selecting personalized therapy [13]. This can clarify morphological criteria and increase the likelihood of detecting a mutation, which is an important criterion when choosing treatment methods (prescribing targeted therapy).

The combination therapy with sorafenib and temsirolimus has proven the activity of sorafenib in thyroid carcinoma. The sorafenib and temsirolimus combination is most efficient in RAI-resistant thyroid carcinoma; it delivers impressive patient response rates compared to sorafenib alone. Patients naïve VEGF-targeted treatment, including sorafenib, also demonstrated positive results and long-term disease stabilization. Sorafenib and temsirolimus in RAI-resistant TC deserve further study, especially compared to sorafenib monotherapy. Finally, 1 of 2 study participants with anaplastic TC had a significant response to therapy with sorafenib and temsirolimus, and this particular patient requires further evaluation in future studies [14].

Today, we witness rapid progress in studying molecular mechanisms underlying thyroid gland carcinogenesis. One marker is clearly not enough to diagnose TC.

Several biological treatment methods and the identification of key genes shall be applied. E.g., monoclonal antibodies and antibody-drug conjugates shall be prescribed in addition to Tyrosine Kinase Inhibitors [15].

Conclusion: Molecular genetic testing is very necessary today. The presented topic has not yet been sufficiently studied and research on molecular genetic markers is indeed extremely insufficient. Molecular genetic testing can improve TC diagnostics. A well-structured plan will also make it possible to develop treatment options for individual patients with the most aggressive forms of TC. Unfortunately, the use of molecular genetic studies is currently limited due to their high cost and lack of long-term experience of use in clinical practice. Despite this, it is necessary to proceed in this direction and consider all available cases separately to predict treating patients with thyroid tumors.

References:

1. Сергийко С.В., Лукьянов С.А., Титов С.Е., Веряскина Ю.А. Молекулярно-генетическое тестирование в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ с цитологическим заключением «фолликулярная опухоль Bethesda IV» // *Практ. Мед.* – 2019. – №17(4). – С. 149-152 [Sergijko S.V., Luk'yanov S.A., Titov S.E., Veryaskina Yu.A. Molekulyarno-geneticheskoe testirovanie v differentsial'noj diagnostike uzlovyykh obrazovaniy ShhZh s citologicheskim zaklyucheniem «follikulyarnaya opuxol' Bethesda IV» // *Prakt. Med.* – 2019. – №17(4). – S. 149-152 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-149-152>
2. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год // *Эндокрин. Хир.* – 2017. – Т. 11, №1. – С. 6-27 [Bel'cevich D.G., Vanushko V.E., Romyancev P.O. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu vysokodifferentsirovannogo raka shhitovidnoj zhelezy u vzroslykh, 2017 god // *E'ndokrin. Xir.* – 2017. – T. 11, №1. – S. 6-27 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>
3. AJCC Cancer Staging Manual / eds. M.B. Amin, S. Edge, F. Greene, D.R. Byrd, R.K. Brookland, M.K. Washington, J.E. Gershenwald, C.C. Compton, K.R. Hess, D.C. Sullivan, J.M. Jessup, J.D. Brierley, L.E. Gaspar, R.L. Schilsky, C.M. Balch, D.P. Winchester, E.A. Asare, M. Madera, D.M. Gress, L.R. Meyer. – 8th ed. – New York, NY: Springer, 2017. <https://link.springer.com/book/9783319406176>
4. Van der Tuin K., Ventayol Garcia M., Corver W.E., M.N. Khalifa, D. Ruano Neto, E.P.M. Corssmit, F.J. Hes, T.P. Links, J.W.A. Smit, T.S. Plantinga, E. Kapiteijn, T. van Wezel, H. Morreau. Targetable gene fusions identified in radioactive iodine refractory advanced thyroid carcinoma // *Eur. J. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 180(4). – P. 235-241. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0653>
5. Schmidbauer B., Menhart K., Hellwig D., Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 17, №18(6). – P. E1292. <https://doi.org/10.3390/ijms18061292>
6. Качко В.А., Ванушко В.Э., Платонова Н.М. Прогностическое значение тестирования соматических мутаций и различных методов лечения при высокодифференцированном раке щитовидной железы низкого риска // *Эндокрин. Хир.* – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 75-88 [Kachko V.A., Vanushko V.E., Platonova N.M. Prognosticheskoe znachenie testirovaniya somaticheskix mutacij i razlichnykh metodov lecheniya pri vysokodifferentsirovannom rake shhitovidnoj zhelezy nizkogo riska // *E'ndokrin. Xir.* – 2019. – T. 13, № 2. – S. 75-88 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/serg10220>
7. Качко В.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Шифман Б.М. Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы // *Пробл. Эндокринолог.* – 2020. – №66(3). – С. 33-46 [Kachko V.A., Platonova N.M., Vanushko V.E., Shifman B.M. Rol' molekulyarnoy diagnostiki pri opuxolyax shhitovidnoj zhelezy // *Probl. E'ndokrinol.* – 2020. – №66(3). – S. 33-46 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl12491>
8. Pekova V., Sykorova V., Mastnikova K. NTRK fusion genes in thyroid carcinomas: clinicopathological characteristics and their

impacts on prognosis // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13(8). – Art. no. 1932. <https://doi.org/10.3390/cancers13081932>

9. Ma H., Wang R., Fang J. A meta-analysis evaluating the relationship between B-type Raf kinase mutation and cervical lymphatic metastasis in papillary thyroid cancer // *Medicine (Baltimore)*. – 2020 – Vol. 99(5). – Art. no. e18917. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018917>

10. Son H.Y., Hwangbo Y., Yoo S.K., Im S.W., Yang S.D., Kwak S.J., Park M.S., Kwak S.H., Cho S.W., Ryu J.S., Kim J., Jung Y.S., Kim T.H., Kim S.J., Lee K.E., Park D.J., Cho N.H., Sung J., Seo J.S., Lee E.K., Park Y.J., Kim J.I. Genome-wide association and expression quantitative trait loci studies identify multiple susceptibility loci for thyroid cancer // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 13 (8). – Art. no. 15966. <https://doi.org/10.1038/ncomms15966>

11. Chu Y.H., Dias-Santagata D., Farahani A.A., B. Boyraz, W.C. Faquin, V. Nosé, P.M. Sadov. Clinicopathologic and molecular characterization of NTRK-rearranged thyroid carcinoma (NRTC) // *Mod. Pathol.* – 2020. – Vol. 33(11). – P. 2186-2197. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0574-4>

12. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Тимов С.Е., Решетов И.В., Веряскина Ю.А., Важенин А.В., Гостимский А.В., Ипполитов Л.И., Рогова М.О. Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований // *Опухоли головы и шеи*. – 2020. – №10(1). – С. 93-100 [Luk'yanov S.A., Sergijko S.V., Titov S.E., Reshetov I.V., Veryaskina Yu.A., Vazhenin A.V., Gostimskij A.V., Ippolitov L.I., Rogova

M.O. Stratifikaciya riska recidiva papillyarnogo raka shhitovidnoj zhelezy na osnovanii rezul'tatov molekulyarno-geneticheskix issledovanij // *Опухоли головы и шеи*. – 2020. – №10(1). – С. 93-100 (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-1-93-100>

13. Мурашко Р.А., Шатохина А.С., Стукань А.И., Андреев Д.В., Дулина Е.В. Предикторы агрессивного течения дифференцированного рака щитовидной железы. клинический случай папиллярного рака щитовидной железы // *Опухоли головы и шеи*. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 121-126 [Murashko R.A., Shatoxina A.S., Stukan' A.I., Andreev D.V., Dulina E.V. Prediktory aggressivnogo techeniya differencirovannogo raka shhitovidnoj zhelezy. klinicheskij sluchaj papillyarnogo raka shhitovidnoj zhelezy // *Опухоли головы и шеи*. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 121-126 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2017-7-3-121-126>

14. Sherman E.J., Dunn L.A., Ho A.L., Baxi S.S., Ghossein R.A., Fury M.G., Haque S., Sima C.S., Cullen G., Fagin J.A., Pfister D.G. Phase 2 study evaluating the combination of sorafenib and temsirolimus in the treatment of radioactive iodine-refractory thyroid cancer // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123(21). – P. 4114-4121. <https://doi.org/10.1002/cncr.30861>

15. Tirrò E., Massimino M., Romano C., Pennisi M.S., Stella S., Vitale S.R., Fidilio A., Manzella L., Parrinello N.L., Stagno F., Palumbo G.A., La Cava P., Romano A., Di Raimondo F., Vigneri P.G. Chk1 inhibition restores immunomodulatory activity in CD22-Positive cells expressing Mutant p53 // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – Art. no. 57. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00057>

АНДАТПА

МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР НЕГІЗІНДЕ ЖОҒАРЫ САРАЛАНҒАН ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ СТРАТИФИКАЦИЯСЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Н.В. Слонева¹, Д.Р. Кайдарова¹, М.Е. Кайбаров¹, Д.Ф. Әділбай²

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²Луизиана мемлекеттік университеті, Медицина мектебі, Шривпорт, АҚШ

Өзектілігі: Қалқанша безінің қатерлі ісігі (ҚБҚІ) – бұл бүкіл әлемде алғаш рет анықталған формалардың саны үнемі өсіп келе жатқан эндокриндік органдардың ең көп таралған қатерлі ауруы. Қалқанша безінің қатерлі ісігінің қатерлі ісік құрылымындағы салыстырмалы түрде қарапайым орнына (17 дәрежелі орын) қарамастан, оны емдеу мәселесі соңғы онжылдықтарда әртүрлі медицина салаларындағы ғалымдар мен дәрігерлерді қатты алаңдатады. Бұл көбінесе жас және орта жастағы адамдар арасындағы аурудың өте тез өсуіне байланысты.

ҚБҚІ ісігінің дамуында йод тапшылығы, иммундық функцияның төмендеуі, сондай-ақ иондаушы сәулеленудің әсері белгілі рөл атқарады. Бұл молекулалық-генетикалық деңгейде жоғары сараланған ҚБҚІ (ЖСҚБҚІ) стратификация жүйесінің дамуына әкеледі. Мұндай жүйе прогрессия қаупі бар науқастарды таңдау және радионуклидті терапия мен супрессиялық гормондық терапияның агрессивті әдістерін қажет ететін науқастарға ғана қолдану үшін қажет.

Зерттеу мақсаты – ЖСҚБҚІ болжамдық маркерлерін анықтау арқылы қазақстандық популяция үшін стратификация жүйесін әзірлеу мақсатында молекулалық-генетикалық зерттеулер негізінде.

Әдістері: 2017 жылдың қыркүйегі мен 2023 жылдың желтоқсаны аралығында PubMed іздеу базасындағы ғылыми жарияланымдарға әдеби шолу жасалды. Қосу критерийлері: 2017 жылдан бастап қазіргі уақытқа дейін негізгі кілт сөздер бойынша жарияланған күні: «Қалқанша безінің жоғары сараланған қатерлі ісігі», «молекулалық зерттеулерге негізделген ЖСҚБҚІ болжамдық стратификациясы», «ЖСҚБҚІ мутация маркерлері. Сондай-ақ отандық және шетелдік мамандардың кейбір клиникалық зерттеулері қарастырылды.

Нәтижелері: ЖСҚБҚІ бар науқастардың болжамды стратификациясының әдеби деректеріне мета-шолу негізінде ЖСҚБҚІ агрессивті формаларымен байланысты генетикалық маркерлер панелін кеңейтудің негіздемесі келтірілген, аурудың қайталануы кезінде гендік мутацияның маңыздылығы және адекватты емдеуді таңдау дәлелденді.

Қорытынды: Аурудың болжамының генетикалық және патоморфологиялық болжаушыларын іздеу бағытында ғылыми жұмыстар жүргізілуде. ҚБҚІ пайда болуының молекулалық-генетикалық механизмдерін білу дифференциалды диагностикада, аурудың ағымын болжауда және ҚБҚІ агрессивті формаларын емдеуде молекулалық диагностиканы қолдануға кең мүмкіндіктер береді.

Түйінді сөздер: Қалқанша безінің жоғары сараланған қатерлі ісігі, ЖСҚБҚІ болжамды стратификациясы, ЖСҚБҚІ мутациясының маркерлері.

ABSTRACT

СТРАТИФИКАЦИЯ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВАНИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. Слонева¹, Д.Р. Кайдарова¹, М.Е. Кайбаров¹, Д.Ф. Адилбай²

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;
²Университет штата Луизиана, Медицинский факультет, Шривпорт, США

Актуальность: Рак щитовидной железы (РЩЖ) является одним из наиболее значимых злокачественных заболеваний органов головы и шеи, число впервые выявленных случаев РЩЖ ежегодно растёт во всем мире. Несмотря на невысокое место РЩЖ (17е

ранговое место) в структуре злокачественных опухолей, его лечение представляет собой серьезную проблему для ученых и врачей в связи с крайне быстрым ростом заболеваемости среди лиц молодого и среднего возраста.

Определенная роль в развитии РЩЖ принадлежит йододефициту, снижению иммунной функции, а также действию ионизирующей радиации. Это ведет к разработке системы стратификации высококодифференцированного РЩЖ (ВДРЩЖ) на молекулярно-генетическом уровне. Такая система необходима, чтобы провести отбор пациентов в группы риска прогрессирования и применять агрессивные методы радионуклидной терапии и супрессивной гормонотерапии только тем больным, кому это необходимо.

Цель исследования – систематизировать актуальные литературные данные для оценки необходимости разработки прогностической стратификации пациентов с ВДРЩЖ на основании молекулярно-генетических исследований.

Методы: Был проведен обзор научных публикаций из поисковой базы PubMed за сентябрь 2017 г. по декабрь 2023 г. по ключевым словам: «высокодифференцированный рак щитовидной железы», «прогностическая стратификация ВДРЩЖ на основании молекулярных исследований», «маркеры мутации ВДРЩЖ».

Результаты: На основании мета-обзора литературных данных прогностической стратификации пациентов с ВДРЩЖ приведено обоснование расширения панели генетических маркеров, ассоциированных с агрессивными формами ВДРЩЖ, доказано значение мутации генов при возникновении рецидива заболевания и выборе адекватного лечения.

Заключение: Ведутся научные работы в направлении поиска генетических и патоморфологических предикторов прогноза заболевания. Знание молекулярно-генетических механизмов возникновения РЩЖ дает широкие возможности применения молекулярной диагностики в дифференциальной диагностике, прогнозировании течения заболевания и лечении агрессивных форм РЩЖ.

Ключевые слова: Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ), прогностическая стратификация ВДРЩЖ, маркеры мутации ВДРЩЖ.

Transparency of the study: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Financing: Authors declare no financing of the study.

Authors' input: contribution to the study concept – Kaibarov M.E., Kaidarova D.R., Adilbay D.G., study design, execution of the study, interpretation of the study, preparation of the manuscript – Sloneva N.V.

Authors' data:

Sloneva N.V. (corresponding author) – Ph.D. student, surgeon-oncologist at the Center for Head and Neck Tumors of “Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology” JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77783149680, e-mail: nina9202@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6499-9667;

Kaydarova D.R. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Chairperson of the Board of “Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology” JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +7-701-711-65-93, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0969-5983;

Kaibarov M.E. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Center for Head and Neck Tumors of “Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology” JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. + 77017883636, e-mail: kaibarov_murat@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0150-5118;

Adilbay D.G. – Ph.D., doctor of the highest category, Master of Public Health, head and neck surgeon, microsurgeon, Louisiana State University, Health Sciences, Shreveport, USA, tel.: +16467301948, e-mail: dr.dauren@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5555-2019.

Address for correspondence: Sloneva N.V., Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology JSC, Abay Ave. 91, Almaty 050061, the Republic of Kazakhstan.

РАДИАЦИЯНЫҢ АЛШАҚТАТЫЛҒАН САЛДАРЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Д.Е. УЗБЕКОВ¹, Н.Ж. ЧАЙЖУНУСОВА², О.З. ИЛЬДЕРБАЕВ¹,
Д.М. ШАБДАРБАЕВА², С.Е. УЗБЕКОВА²

¹Л.Н. Гумилев атындағы «Еуразия ұлттық университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;

²«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Төмен дозалы әртүрлі сәулеленудің әсерінен зардап шеккендер ұрпақтарының радиацияның иммундық жүйесіне ықпалы күні бүгінге дейін өзектілігін жоғалтпайды. Ғылыми әдебиеттерде ұзақ мерзімді салдарға байланысты бірқатар мәселелер, атап айтқанда, сәулеленгендер ұрпағының ағзаларындағы морфофункционалдық бұзылымдар тиісті шешімге келген жоқ.

Зерттеудің мақсаты: сәулелену әсеріне ұшырағандар ұрпағының иммундық қабілетті ағзаларындағы морфофункционалдық өзгерістерімен жүзеге асатын радиацияның алшақтатылған салдарын аңғару бойынша әдебиеттерге шолуды талдау арқылы осы мәселені егжей-тегжейлі зерттеудің тиімділігін растау.

Әдістері: Шолу PubMed, Medline, eLibrary, CyberLeninka мәліметтер базасында индекстелген жарияланымдарды қамтыған. Іздеу Google Scholar ғылыми іздеу жүйесі арқылы жүргізілген. Шолуды бастамас бұрын келесі іздеу фильтрлері жүзеге асырылған: соңғы 8 жыл ішінде өткізілген тәжірибелік зерттеулер (2015-2023 жж.).

Нәтижелері: Іздестіру нәтижесінде сәулеленгендердің ұрпағы организмнің иммундық қабілетті ағзаларындағы алмасулық үдерістер мен гистоморфологиялық құбылыстарды зерттеуге арналған басылымдардың жеткіліксіз саны анықталған. Радиацияның салдарынан иммундық жүйе ағзаларының биохимиялық пен патогистологиялық өзгерістері туралы жарияланымдар санының жеткіліксіздігі осы тақырыпты одан әрі тереңірек зерттеуді талап етеді.

Қорытынды: Радиобиологтар мен онкологтар міндеттерінің бірі – келешекте морфологиялық диагностика нышандарын құрастыру мақсатында сәулелену әсеріне ұшырағандар ұрпақтарындағы ағзалардың морфофункционалдық бұзылыстарын зерттеу болып қала береді.

Түйінді сөздер: иондаушы сәулелену, алшақтатылған әсерлер, ұрпақ, морфофункционалды бұзылымдар

Кіріспе: Радиациялық фактордың бір мәрте қысқа мерзімді әсері жүзінде сәулеленудің биологиялық ықпалы бірнеше ұрпақтан кейін байқалатыны ғана, сонымен қатар кейбір жағдайларда оны айқындау үшін канцерогендік әсер сәулеленуге ұшыраған адамдарда көрініп те қана қоймай, болашақ жас ұрпақ ағзаларында да анықталатыны дәлелденіп келе жатыр [1]. Онколог ғалымдардың жүргізген зерттеу жұмыстарында иондаушы радиация әсеріне шалдыққандарда қатерлі ісіктердің кездесу жиілігі жоғары деңгейде болғандығы анықталып, шамадан тыс артып кету жағдайы сәулеленудің кеш мерзім аясында байқалған [2]. Радиобиологиялық гипотезаға сәйкес, сәулеленудің кез-келген шағын деңгейі осы сәулелену әсеріне ұшыраған адамдардың алғашқы екі ұрпағында медициналық тұрғыдан алғандағы зардаптарының пайда болу қаупін келтіреді [3].

Төмен дозалы сәулелену әсерінің сан алуан теорияларының бар болуына қарамастан, көптеген авторлар иондаушы радиацияның генетикалық ықпалы көріністері жүзінде ДНК зақымдануының маңызы зор екеніне ерекше мән берген [4]. Семей сынақ ядролық полигоны (ССЯП) әрекетінен радиацияға ұшыраған адамдар ұрпағы үшін шағын дозалы гамма-сәулеленудің морфофункционалды өзгерістер жүзіндегі зардаптарын бағалауда өзінің өзектілігін жоғалтқан жоқ [5].

Зерттеудің мақсаты: шағын дозалы ішкі мен сыртқы сәулелену әсеріне ұшырағандар ұрпағының иммундық қабілетті ағзаларындағы морфофункционалдық өзгерістерімен жүзеге асатын радиацияның алшақтатылған салдарын көрсететін әдебиеттерге

шолуды талдау арқылы осы мәселені егжей-тегжейлі зерттеудің тиімділігін растау.

Материалдары мен әдістері: Әдебиетке шолуды жүзеге асыру мақсатында келесі түйінді сөздер қолданылған: иондаушы сәулелену, алшақтатылған әсерлер, ұрпақ, морфофункционалды бұзылымдар. Әдеби шолуды іске қосуға ұсынылған барлық жұмыстар «Google Scholar» ғылыми іздеу жүйесі арқылы PubMed, Medline, eLibrary, CyberLeninka базаларында индекстелген. Таңдау алдында келесі шарттар ескерілген: ағылшын, қазақ және орыс тілдерінде жарияланған соңғы 8 жыл ішіндегі (2015-2023 жж.) радиацияның алшақтатылған салдарын қарастыруға бағытталған тәжірибелік зерттеулер, сонымен қатар айқын мәлімделген және статистика тұрғысынан дәлелденген қорытындылары бар мақалалардың ішінен 40 әдеби көздерімен ұсынылған ғылыми жұмыстар нәтижелерінің салыстырмалы бағасы берілген. Әдеби шолу кезінде баяндамалардың тұжырымдары, газет мақалалары мен жеке іс ақпараттары қажет емес жарияланымдар ретінде қолданылмаған.

Нәтижелері: Әдебиетті талдау барысында тәжірибе жүзінде шағын дозалы иондаушы радиацияның созылмалы әсері кезіндегі тышқандар ұрпағының иммунологиялық реактивтілік жағдайы зерттелген [6-8], бірақ сәулеленудің әсеріне ұшыраған жануарлар ұрпағында мүмкін дамиды биохимиялық ауытқуларды болжау мен коррекциялау үшін әрі қарай тереңдетіп зерттеуді талап ететін, осы жануарлар ұрпақтарының тіндерінде липидтердің асқын тотығу өнімдері мен энергиялық алмасу ферменттері белсенділігінің өзгеруі туралы мәліметтер толық емес [9].

Бүгінгі таңда шағын дозалар әсерін бағалаудың қателіктік, дискуссиялық сұрақтар мен зерттелмеген құбылыстар деп бірнеше категорияларға бөледі. Бұл осы мәселенің, әсіресе радиациялық бүлініске ұшырағандардың ұрпағында одан әрі қарастыру қажеттілігін анықтайды [10].

Иммундық патологиялық жағдайлардың дамуы кезінде иондаушы радиацияға ұшыраған адамдар ұрпағының иммунды қабілетті жасушаларындағы компенсациялық-бейімделу тетіктерінің биохимиялық аспектілерін, метаболизмдік өзгерістерін терең зерттеу, ғалымдардың пікірінше, ұрпақтардың иммунды статусы бұзылыстарының патогенезін толықтай ашуға, диагностиканың, болжамның және емдеудің жаңа әдістерін өңдеуге мүмкіндік береді. Шағын дозалы радиацияның әсерінен Семей жерінде тұратын біздің ата-бабаларымыздың өсіп келе жатқан ұрпақтары организмнің қалай әсер ететіні және осы ұрпақтың әр түрлі жасында қандай өзгерістер байқалатыны өте қызықты да маңызды мәселе болып қала береді [9].

Жапондық қалалардағы атом атылысын басынан кешіргендер, сондай-ақ Чернобыль апатына ұшырағандар арасында иондаушы сәулеленудің этиологиялық рөлі геномдық аппараттың тұрақсыздығын талдау барысында нақтыланған [11, 12].

Радиацияның шағын дозасына айрықша радиосезімтал болып табылатын және радиацияға шалдыққандар ұрпағының иммунды қабілетті ағзаларында биохимиялық пен гистоқұрылымдық үрдістерінің мүмкін дамитын бұзылуына әкелетін әсері күні бүгінге дейін толығымен зерттелмеген болып саналады [13]. Соған қатысты төмен дозалы гамма-сәулелеу әсер еткен организмнің алғашқы ұрпағында пайда болатын алмасу үрдістерінің морфофункционалды жағдайын зерттеп, осы ұрпақтардың түрлі жастағы организм жауабының патофизиологиялық аспектілерін бағалау жүргізілуде [14]

Талқылау: Әдеби дереккөздерінен сәулелік аурудың патоморфогенезі жүзінде иммунды қабілетті ағзалардың сәулелік зақымдануы жетекші рөл атқаратыны белгілі, дегенмен, соңғы кезде β -сәулеленудің шағын дозалары әсеріне ұшырағандар ұрпақтары организмнің иммундық жүйесіндегі патологиялық процестердің, әсіресе жіңішке ішектің шырышты қабығы эпителийінің зақымдануы туралы мақалалар жарияланып жатыр [15].

Иммундық гомеостазды қолдауға қатысатын иммундық жүйе әртүрлі иммунды қабілетті ағзалардың өзара әрекеттесуі арқылы жүзеге асатыны белгілі [16]. Жергілікті иммунитет жүйесіне лимфоидты қатардағы барлық жасушалардың макрофагтармен, нейтрофилдермен, эозинофилдермен, лаброциттермен, сондай-ақ иммунитеттің бейспецификалық факторларымен әрекеттесетін жауаптар жиынтығы жатады [17].

Радиациялық зақымданудың дамуы мен салдары негізінде иммунды қабілетті ағзалар жетекші рөл атқаратыны көптеген мақалалардан мәлім. Бұл ағзалардың маңызды бір ерекшелігі – асқинулардың дамуына ықпал ететін радиациялық зақымдануды қалпына келтіру қабілетінің салыстырмалы түрде төмендігі болып табылады. Заманауи көзқарастарға сай, иондаушы сәулеленуден кейінгі табиғи иммунитеттің әлсіреуінен туындаған салдардың арасынан шырышты қабаттар-

дағы трофикалық детериорациясы мен регенерация процестері бұзылымдарының алатын орны ерекше [18]. Соңғы жылдары радиация әсерінен иммундық жүйенің жеткіліксіздігімен байланысты аурулардың күрт өсуі байқалып келе жатыр [19]. Жасуша мен ағза деңгейіндегі микроқұрылымдық процестердің және иммундық гомеостаздың өзгеруіне ерекше мән беріледі. Иммундық жүйе гендерінің полиморфизмі, сондай-ақ ДНҚ репарациясының гендері мен апоптоз құбылысы организмнің сәулеленуден кейін қалпына келуі мен бейімделуінің генетикалық бақылау механизмдерін зерттеудің мәні зор екенін ұмытпаған абзал [20].

Иммундық статустағы нормадан кез келген ауытқу жасушаның метаболиттік потенциалының бұзылуымен жүретіні көпшілікке мәлім. Иммунды қабілетті жасушалардағы тотығу-тотықсыздандырғыш ферменттер олардың қалыпты жұмыс істеуін және иммундық жауап жүзінде өз функцияларының орындауын қамтамасыз етеді, сәйкесінше олар лимфоциттердің активациялануы мен пролиферациясы кезінде өзгереді, ал олардың қалыпты қызметінің бұзылуы иммунды патологиялық процестерге тән болып келеді [21]. Эксперименттік зерттеулер сәулеленген жануарлардың иммунды қабілетті ағзаларындағы ферменттер белсенділігінің өзгеруі олардың қайта бөлінуінің және осы аймаққа қоныс аударуының пайдасына куәландыратынын көрсеткен. Ал бұл өз кезегінде шағын дозалы γ -сәулеленудің әсеріне организмнің бейімделу механизмдерінің бір көрінісі екенін айтып кеткен жөн [22]. Сәулеленген жануарлардың цитоферментологиялық көрсеткіштер белсенділігінің ауытқуы лимфоциттердің иммунологиялық статусымен тығыз байланысты болса, онда лимфоциттердің пролиферациясы мен дифференциациясы олардың цитоморфологиялық өзгерістеріне тәуелді болып саналады [21].

Сәулелену генезінің иммундық тапшылық жағдайының қалыптасуымен және бейімделудің бұзылуымен, құрылымдық өзгерістермен көрінетін иммунды қабілетті ағзалардың тіндерінде липидтердің асқын тотығуының декомпенсацияланған жоғарылауы байқалады [22]. Екіншілік иммундық тапшылық жағдайының дамуы көптеген патологиялық процестердің негізіндегі патогенездік механизмдердің пайда болуымен сипатталады [21]. Қабынуы бар морфологиялық реакциялардың күрделі кешенінде иммундық жауаптың қарқындылығы тәуелді фагоцитарлық мононуклеарлы жасушалар мен макрофагтар жүйесінің алатын орны ерекше [23]. Бірқатар авторлардың пікірінше, сәулеленуге ұшыраған адамдарда иммундық тапшылық синдромының қалыптасуы лимфопоздың біріншілік зақымдалуына және олардың рециркуляциялық қабілетінің жоғалуынан тұратын лимфоциттер миграциясының бұзылуына негізделген [24].

Ғылыми әдебиеттердегі бар деректер иммундық жүйе әлсіреуінің себебі жасушалардың зақымдануы, олардың өліміне әкелетінін көрсеткен. Сәулеленуден кейінгі лимфоциттердің терминациясы көбінесе индукцияланған өлім дифференциациясымен түсіндіріледі. Лимфоциттердің аса жоғары радиосенсибилизациясына қарамастан, иммундық жүйе организмнің басқа жүйелеріне қарағанда осал деп сенімді түрде айтуға болмайды [25].

Радиациялық фактордың организмге әсер ету аспектілерінің бірі – иондаушы сәулеленуді, біреулер, лимфоид-

ты тін жасушаларының бұзылуын тудыратын фактор ретінде қарастырса, басқалар радиациялық факторды иммуноциттердің қызметін зерттеудің тиімді құралы ретінде қарастырады [26]. Дегенмен, шағын дозалар шегінде жалпы организмнің жағдайы белгілі бір организмнің жеке тұтастығына жауап беретін иммундық жүйенің морфофункционалдық жағдайына байланысты екені анық [14]. Кейбір ғалымдардың радиацияның иммундық жүйеге әсері туралы зерттеулерінің нәтижелерін талдай отырып, сәулеленуден кейінгі иммунитет иммуноциттердің зақымдануы нәтижесінде ингибицияланатынын және осы көрсеткіштердің өзгеруі жүзінде көрінетінін атап өтуге болады [27]. Демек, радиациялық әсер иммунитеттің құрамдас бөліктерінде айқын құрылымдық пен функциялық өзгерістерді тудырады, ал бұл өз кезегінде жеткіліксіз иммундық жауапқа алып келеді [28].

Иммундық жүйенің морфофункционалдық жағдайын анықтаудың жалпы қабылданған әдістерімен қатар қазіргі уақытта бүкіл әлемде лейкоциттер реакциясының иммунды регуляциясына қатысатын ақуыз медиаторларының құрамын анықтау үшін ақпараттық әдістер қолданылады [29]. Сәулеленуден кейінгі жедел кезеңдегі иммундық жүйенің критикалық дәрежесі нуклеин қышқылдарына, сондай-ақ малон диальдегид пен диен конъюгаттарының сандық құрамының жоғарылауына байланысты иммунды қабілетті жасушалардың мембраналық құрылымдарына зиянды әсер етуімен анықталады. Жасуша мембраналарында дифференциация антигендер экспрессиясының бұзылуы иммундық жүйенің бақылау функциясын әлсіретеді [30].

Чернобыль аймағындағы тәжірибелік тышқандардың бірнеше ұрпағын зерттеу жүзінде лимфа түйіндеріндегі В-лимфоциттердің пролиферациялық белсенділігі мен құрамындағы елеулі өзгерістерін анықталмағанын айтып өткен жөн. Қан түзудің моноцитарлық қатарының жасушалары сүйек кемігінде әсер ететіні белгілі. Құрсақ қуысы макрофагтарының абсорбциялық белсенділігінің жоғарылауы және фагоцитарлық жасушалардың «тыныс жарылысы» ферменттерінің критикалық деңгейге дейін активациялануы анықталған [31].

Иммунды қабілетті жасушалардың пролиферациясы мен дифференциациялану процестерінде, ісікке қарсы төзімділікте және жүйе аралық әрекеттесуде маңызды рөл атқаратын моноциттердің цитокиндерді өндіруі эксперименттік үлгілер бойынша егжей-тегжейлі зерттеуді әлі күнге дейін қажет етіп отырғаны шүбәсіз [32]. Чернобыль апатының зиянды факторларына үнемі әсер ететін жануарлардың иммунологиялық реактивтілігін интегралды бағалау иммундық тапшылықтың дамуын анықтаған. Оның негізгі көрінісі ретінде вирустық инфекцияларға сезімталдықтың жоғарылауын және зертханалық тышқандарда ісік жасушаларының тәжірибелік штамдарын егуді айтып өтуге болады [12].

Бірқатар ғалымдардың зерттеу мәліметтері бойынша, сәуле әсерінен туындайтын тіндердегі өзгерістер бірнеше секундтан немесе онжылдықтардан кейін дамып, ағзалардағы жасуша қызметінің нашарлауына, генетикалық, ісіктік және т.б. аурулардың пайда болуына алып келуі ықтимал.

Қазіргі таңда көпшілік авторлардың диссертацияларында ү-сәулелену әсеріне ұшырағандардың иммунды қабілетті ағзаларындағы липопероксидация жағдайы

зерттелген. Авторлар ұрпақтардың ауыр генетикалық ауытқулары аса қатты байқалмайтынын дәлелдеп жүргенімен де, геномдық тұрақсыздықтың трансгенерацциялық индукциясы айқын факт болып табылатынын айта кеткен жөн [33].

Сәулелену салдарынан дамитын бүліністер репарацияның арнайы ферменттерінің көмегімен пострадиациялық қайта қалпына келу үдерісі молекулалық деңгейде іске қосылады. Соның арқасында сәулеленуден кейін бірнеше сағат өткен соң зақымданған ДНҚ молекулаларының жоғары пайызы репарацияланады [20].

Иондаушы сәулелену мембранаға әсер ету арқылы жасушалардың функциялық белсенділігі мен нейроморальді факторларға сезімталдығын өзгертеді, липопероксидация үрдістерін инициациялап, гидролизді тудыру арқылы биомембраналар құрылымының бұзылымына алып келеді [8]. Биомембраналардың деструкциясы мен жасуша құрылымдарының деградациясы генетикалық бүліністердің дамуына себепші болады [34].

Радиацияның генетикалық ықпалын популяциялық тұрғыда қарастырған жөн. Сомалық жасушалардағы генетикалық зақымданулар қайтымсыз үдерістерін немесе қызметінің бұзылуын тудырады. Жыныс жасушаларын сәулелендіру ұрпақтардағы бұрын болған белгілердің өзгеруіне алып келуі ықтимал [33]. Иондаушы сәулеленудің генетикалық әсерлері радиацияның сипаты мен түріне тәуелді екені рас [7]. ССЯП кезеңіндегі радиациялық әсерлер популяциялардың ұрпақ жаңғырту сипатына сәтсіз ықпал еткені мәлім [9]. Одан да алшақтау мерзімдерде ол ұзақ уақыттан кейінгі кездейсоқ салдар түрінде ғана емес, сонымен қатар туа пайда болған ақаулары және соңынан туындайтын ұрпақтардағы жүктіліктің қолайсыз нәтижесі түрінде де көріне бастайтыны күмәнсіз. Анағұрлым қауіпті топтарға жоғары радиосезімталдығымен сипатталатын жатырішілік даму кезеңіндегі ұрықты жатқызады [33]. Радио-белсенді заттар анасының организмне түсуінің нәтижесінде ұзақ мерзімге дейін сақталып, жатырішілік дамуының толықтай кезеңінде сәулеленудің бастапқы түйіні бола алады [34]. Жүктілік кезіндегі анасының организмне радионуклидтердің енуінен гөрі анасының ү-сәулелену ықпалына ұшырауынан кейін ұзақ уақыт өткен соң ұрыққа жанама әсерінен ұрпақтардың көбірек азап шегетінін айтып өткен жөн [35]. Осы құбылыс анасынан түсетін радиобелсенді заттармен ұрықтың тікелей сәулеленуі әсеріне қарағанда, анасының организміндегі өзгерістердің ұрпақтардағы даму ақауларына анағұрлым қауіпті ықпал ететінін көрсетеді [36].

Бүгінгі таңда радиацияның тірі организмдерге әсерінен кейін иммунды жүйенің гендер полиморфизмін, геном бүтіндігін сақтауға және жасушалық циклді, яғни ДНҚ репарациясының гендеріне, апоптозға жауапты гендермен қатар пострадиациялық кезеңде репарацияның генетикалық бақылау механизмдері мен организм адаптациясын зерттеудің болашағы зор екенінде еш күмән жоқ [37]. ү-сәулесі өзінің жағымсыз салдарын жасуша мембранасында реакцияға түскен еркін радикалдардың түзілуі арқылы іске қосады. Оттектің белсенді түрлері радиосезімтал жасушаларды зақымдау арқылы қалыпты зат алмасуды бұзып, мутагенез бен апоптоздың дамуына алып келуі рас [33]. Әсіресе, радиация салдарынан екіншілік электронның жасуша ар-

қылы өтуі кезінде ионизация үрдісі ДНҚ маңайында пайда болса, оның жіпшелерінің біреуін бүлдіруі ықтимал [4]. Адаптациялық-мультипликациялық үлгілер деңгейіндегі радиациялық пен генетикалық факторлардың өзара байланысын бағалау олардың қарым-қатынасының түгелдей дерлік ерекшеліктерін сипаттауға мүмкіндік бермейтініне радиологтардың көздері жетті [38].

Дозалардың жоғары диапазоны мен шамасындағы радиацияның комбинациялық ықпалына ұшырағандың ұрпақтарындағы жаңғырту қызметін бағалау жүзіндегі бірден-бірі – ССЯП индикаторлары өте маңызды [39]. Сәулеленген жасушаларда уақыт өте келе дамитын үдерістердің негізінде жатқан жасушалар типіне байланысты ДНҚ тұрақсыздығының күшеюі – радиациялық канцерогенезге алып келетін ұзақ мерзімнен кейінгі әсерлердің дамуы болып табылады. Шағын дозалы иондаушы сәулеленудің салдарынан молекулалық-жасушалық деңгейіндегі бұзылыстар туа пайда болған ақаулардың дамуына алып келеді [29].

Радиацияның энергиясы салдарынан ДНҚ зақымдануларының бедеулікке алып келетінін, генетикалық ақпарат кодын құрайтын азоттық негіздерде пайда болатын өзгерістер нәтижесінде гендік мутациялардың дамитынын, сондай-ақ мутациялардың жартылай пайызының ұзақ уақыт күнелтіп, ұрпақтан ұрпаққа тұқым қуалайтынын тұжырымдауға заманауи радиологтардың толық хұқығы бар [40].

Сонымен, шағын дозалы иондаушы сәулеленудің генетикалық аппаратқа ықпалы жайында бірталай мәліметтердің бар болуына қарамастан, сәулеленудің негізінде жатқан липопероксидация үдерісінің жасуша құрылымында дамитын биохимиялық пен гистопатологиялық өзгерістермен өзара байланысы туралы ғалымдардың ортақ пікірлері күні бүгінге дейін терең қалыптаспаған [9].

Қорытынды: Ғылыми деректер иондаушы сәулеленудің радиация түріне байланысты радиосезімтал ағзаларда туындаған гистоморфологиялық белгілердің қалыптасуындағы рөлін растайтынында еш күмән жоқ. Дегенмен де, морфофункционалдық аспектілерді тереңірек зерттеу әсіресе иммунды патологиялық жағдайдың дамуы кезінде төмен дозалы бета- мен гамма-сәулеленудің салдарынан иммунды қабілетті жасушаларда пайда болатын микроскопиялық өзгерістер патоморфогенезді анағұрлым толықтай ашуға, диагностиканың жаңа әдістерін құрастыруға, болжау мен анықтауға, иммундық статустың ауытқуын емдеуге мүмкіндік береді. Демек, радиобиологтар мен онкоморфологтарға ішкі мен сыртқы иондаушы сәулеленудің әсеріне ұшырағандардың ұрпағындағы иммунды қабілетті ағзаларда туындайтын алмасулық пен құрылымдық өзгерістерді тереңдеу зерттеу көмегімен әрі қарай өзара салыстырмалы баға жүргізу келешекте диагностикалық нышандарды құрастыру мүмкіндігін туғызады.

Әдебиеттер тізімі:

1. Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. Риск злокачественных новообразований у первого поколения потомков работниц производственного объединения «Маяк» // Радиация и риск. – 2021. – Т. 30, №4. – С. 143-155 [Sosnina S.F., Okatenko P.V., Sokol'nikov M.Je. Risk zlokachestvennyh novoobrazovaniy u pervogo pokoleniya potomkov rabotnic proizvodstvennogo ob#edineniya «Majak» // Radiacija i risk. – 2021. – Т. 30, №4. – С. 143-155 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2021-30-4-143-155>

2. Пак Л.А., Манамбаева З.А., Рахыжанова С.О., Олжаев С.Т., Абдыханова М.С., Адильмуратова Г.А., Ермакова Ш.Е., Лукпанова М.Л. Сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза и нарушения эндотелиальной функции при злокачественных новообразованиях у лиц, подвергавшихся антропогенному облучению // Онкология и радиология Казахстана. – 2016. – №39 (1). – С. 40-45 [Pak L.A., Manambaeva Z.A., Raxyzhanova S.O., Olzhaev S.T., Abdykhanova M.S., Adil'muratova G.A., Ermekova Sh.E., Lukpanova M.L. Sosudisto-trombocitarnoe zveno sistemy gemostaza i narusheniya e'ndotelial'noj funkcii pri zlokachestvennyh novoobrazovaniyax u lic, podvergavshixsya antropogennomu oblucheniyu // Onkologiya i radiologiya Kazaxstana. – 2016. – №39 (1). – С. 40-45 (in Russ.)]. <http://oncojournal.kz/sosudisto-trombotsitarnoe-zveno-sist/>

3. Балева Л.С., Номура Т., Сулягина А.Е., Карахан Н.М., Якушева Е.Н., Егорова Н.И. Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №3. – С. 87-94 [Baleva L.S., Nomura T., Sipjagina A.E., Karahan N.M., Jakusheva E.N., Egorova N.I. Citogeneticheskie jeffekty i vozmozhnosti ih transgeneracionnoj peredachi v pokolenijah lic, prozhivajushhih v regionah radionuklidnogo zagrjaznenija posle avarii na Chernobyl'skoj AJeS // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2016. – №3. – С. 87-94 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-87-94>

4. Oh Y.J., Kwak M.S., Sung M.H. Protection of radiation-induced DNA damage by functional cosmeceutical poly-gamma-glutamate // J. Microbiol. Biotechnol. – 2018. – Vol. 28(4). – P. 527-533. <https://doi.org/10.4014/jmb.1712.12016>

5. Geras'kin S., Minknova K., Perevolotsky A., Baigazinov Z., Perevolotskaya T. Threshold dose rates for the cytogenetic effects in crested hairgrass populations from the Semipalatinsk nuclear test site, Kazakhstan // J. Hazard Mater. – 2021. – Vol. 15. – P. 402-416. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125817>

6. Nurmadiyeva G.T., Zhetpispayev B.A., Uzbekov D.E., Sayakenov N.B., Kozybekova Zh.U., Kanatbekova A.K., Uzbekova S.E., Kydyrmoldina A.Sh. Radioprotective properties of phytomedicines: a literature review // Oncology and Radiology of Kazakhstan. – 2022. – №2. – P. 48-53. <https://doi.org/10.52532/2663-4864-2022-64-73-78>

7. Sreetharan S., Stoa L., Cybulski M.E., Devon J., Lee A., Kulesza A., Tharmalingam S., Boreham D., Tai T., Wilson J. Cardiovascular and growth outcomes of C57Bl/6J mice offspring exposed to maternal stress and ionizing radiation during pregnancy // Int. J. Radiat. Biol. – 2019. – Vol. 95 (8). – P. 1085-1093. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589025>

8. Satoh Y., Asakawa J.I., Nishimura M., Kuo T., Shinkai N., Cullings H., Minakuchi Y., Sese J., Toyoda A., Shimada Y., Nakamura N., Uchimura A. Characteristics of induced mutations in offspring derived from irradiated mouse spermatogonia and mature oocytes // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 37-51. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56881-2>

9. Узбеков Д.Е., Шабдарбаева Д.М. Радиация әсерінен туындаған жасуша құрылымы мен генетикалық аппараттың зақымданулары // Медицина и экология. – 2017. – №1. – С. 15-27 [Uzbekov D.E., Shabdarbaeva D.M. Radiaciya әserinen tuyndağan zhasusha құрылымы мен генетикалық аппараттың зақымданулары // Medicina i e'kologiya. – 2017. – №1. – С. 15-27 (in Kazakh)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/radiatsiya-serinen-tuynda-an-zhasusharylymy-men-genetikaly-apparaty-za-yndanulary>

10. Komorowski M.A. Radon and Neoplasms // Toxics. – 2023. – Vol. 11 (8). – Art. no. 681. <https://doi.org/10.3390/toxics11080681>

11. Ozasa K., Cullings H.M., Ohishi W., Hida A., Grant E.J. Epidemiological studies of atomic bomb radiation at the radiation effects research foundation // Int. J. Radiat. Biol. – 2019. – Vol. 95 (7). – P. 879-891. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1569778>

12. Wertenleki W. Chernobyl radiation-congenital anomalies: A persisting dilemma // Congenit. Anom. (Kyoto). – 2021. – Vol. 61 (1). – P. 9-13. <https://doi.org/10.1111/cga.12388>

13. Mothersill C., Rusin A., Seymour C. Low doses and non-targeted effects in environmental radiation protection; where are we now and where should we go? // Environ. Res. – 2017. – Vol. 159. – P. 484-490. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.029>

14. Shichijo K., Takatsuji T., Abishev Zh., Uzbekov D., Chaizhunusova N., Shabdarbaeva D., Niino D., Kurisu M., Takahashi Y., Stepanenko V., Azhimkhanov A., Hoshi M. Impact of local high doses of radiation by neutron activated Mn dioxide powder in rat lungs: protracted pathologic damage initiated by internal exposure // Biomedicines. – 2020. – Vol. 8 (171). – P. 101-118. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8060171>

15. Uzbekov D., Shichijo K., Fujimoto N., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Chaizhunusova N.Zh., Kairkhanova Y.O., Saimova A.Zh., Hoshi M., Rakhypbekov T.K. Radiation-induced apoptosis in

- the small intestine of rats // *Наука и Здоровоохранение [Science & Healthcare]*. – 2017. – №3. – С. 32-44. https://newjournal.ssmu.kz/upload/iblock/3bf/radiatsionno_indutsirovannyi-apoptoz-v-tonkom-kishechnike-krys_3_2017
16. Falcke S.E., Ruhle P.F., Deloch L., Fietkau R., Frey B., Falpi U.S. Clinically relevant radiation exposure differentially impacts forms of cell death in human cells of the innate and adaptive immune system // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19 (11). – Art. no. 3574. <https://doi.org/10.3390/ijms19113574>
17. Nakayama M., Ozaki H., Itoh Y., Soda K., Ishigaki H., Okamatsu M., Sakoda Y., Park C., Tsuchiya H., Kida H., Ogasawara K. Vaccination against H9N2 avian influenza virus reduces bronchus-associated lymphoid tissue formation in cynomolgus macaques after intranasal virus challenge infection // *Pathol. Int.* – 2016. – Vol. 66 (12). – P. 678-686. <https://doi.org/10.1111/pin.12472>
18. Rodriguez-Ruiz M.E., Rodriguez I., Leaman O., Leaman O., Lopez-Campos F., Montero A., Conde A.J., Aristu J.J., Lara P., Calvo F.M., Melero I. Immune mechanisms mediating abscopal effects in radioimmunotherapy // *Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 18. – P. 218-223. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.12.002>
19. Swaminathan A., Harrison S.L., Ketheesan N., Boogaard C., Dear K., Allen M., Hart P.H., Cook M., Lucas R.M. Exposure to solar ultraviolet radiation suppresses cell-mediated immunisation responses in humans: the Australian ultraviolet radiation and immunity study // *J. Invest. Dermatol.* – 2019. – Vol. 19. – P. 329-336. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.12.025>
20. Wilkins A.C., Patin E.C., Harrington K.J., Melcher A.A. The immunological consequences of radiation-induced DNA damage // *J. Pathol.* – 2019. – Vol. 247(5). – P. 606-614. <https://doi.org/10.1002/path.5232>
21. Жетписбаев Б.А., Нурмадиева Г.Т., Жетписбаева Х.С., Ибраимова Л.А., Козыкенова Ж.У. Эффективность влияния экстракта Эминциум Резеля на ПОЛ и АОЗ в центральных органах иммуногенеза при сочетанном действии фракционированной дозы гамма-излучения и эмоционального стресса // *Медицина и экология*. – 2018. – №4 (89). – С. 111-120. <https://repoz.qmu.kz/bitstream/handle/123456789/466/16Journal4-18%20%28pdf.io%29%20%2816%29.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
22. Ilderbayev O.Z., Zharmakhanova G.M., Okassova A.K., Nursafina A.Zh., Ilderbayeva G.O. Comparison of the performance of liperoxidation-antioxidant protection system in rats at different periods under immobilization stress effects // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* – 2021. – Vol. 35. – 113 p. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8683800>
23. Liu J., Zhou J., Wu M., Hu C., Yang J., Li D., Wu P., Chen Y., Chen P., Lin S., Cui Y., Fu S., Wu J. Corrigendum: Low-dose total body irradiation can enhance systemic immune related response induced by hypo-fractionated radiation // *Front. Immunol.* – 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.745787>
24. Rangel-Moreno J., de la Luz Garcia-Hernandez M., Ramos-Payan R., Biear J., Hernady E., Sangster M.Y., Randall T.D., Johnston C.J., Finkelstein J.N., Williams J.P. Long-lasting impact of neonatal exposure to total body gamma radiation on secondary lymphoid organ structure and function // *Radiat. Res.* – 2015. – Vol. 184(4). – P. 352-366. <https://doi.org/10.1667/RR14047.1>
25. Fan T.M., Selting K.A. Exploring the potential utility of pet dogs with cancer for studying radiation-induced immunogenic cell death strategies // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol. 8. – P. 680-688. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00680>
26. Ilderbayev O.Z., Zharmakhanova G.M., Okassova A.K., Nursafina A.Zh., Ilderbayeva G.O. Comparison of the performance of liperoxidation-antioxidant protection system in rats at different periods under immobilization stress effects // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* – 2021. – Vol. 35. – P. 113. <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.113>
27. Leeman J.E., Schoenfeld J.D. Radiation therapy and immune modulation // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 33(2). – P. 233-248. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.12.003>
28. Malhotra P., Gupta A.K., Singh D., Mishra S., Singh S.K., Kumar R. Protection to immune system of mice by N-acetyl tryptophan glucoside (NATG) against gamma radiation induced immune suppression // *Mol. Immunol.* – 2019. – Vol. 114. – P. 578-590. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.09.003>
29. Otani K., Ohtaki M., Fujimoto N., Uzbekov D., Kairkhanova Y., Saimova A., Chaizhunusova N., Habdarbaeva D., Azhimkhanov A., Zhumadilov K., Stepanenko V., Hoshi M. Effects of internal exposure to neutron-activated ⁵⁶MnO₂ powder on locomotor activity in rats // *J. Radiat. Res.* – 2022. – Vol. 63 (1). – P. 38-44. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrac003>
30. Uzbekov D.E., Shabdarbaeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Sayakenov N.B., Uzbekova S.E., Amantaeva G.K., Ruslanova B., Aubakirova G.T., Abeuova A.S., Hoshi M., Shalgumbayeva G.M. Radiation-induced KI-67 proliferation in the small intestine of rats // *Наука и Здоровоохранение = Science & Healthcare*. – 2019. – №1. – P. 63-73. <https://cyberleninka.ru/article/n/radiation-induced-ki-67-proliferation-in-the-small-intestine-of-rats>
31. Liu F., Wang Z., Li W., Wei Y. Transcriptional response of murine bone marrow cells to total-body carbon-ion irradiation // *Mutat. Res.* – 2019. – Vol. 839. – P. 49-58. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.01.014>
32. Cho S.J., Kang H., Hong E.H., Kim J.Y., Nam S.Y. Transcriptome analysis of low-dose ionizing radiation-impacted genes in CD4⁺ T-cells undergoing activation and regulation of their expression of select cytokines // *J. Immunotoxicol.* – 2018. – Vol. 15 (1). – P. 137-146. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2018.1521484>
33. Rabou M.A.A., Naga N.A.A.E., Eid F.A. Effect of transplanted bone marrow on kidney tissue of γ -irradiated pregnant rats and their fetuses // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2020. – Vol. 23 (1). – P. 92-102. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2020.92.102>
34. Hurem S., Martin L.M., Lindeman L., Brede D.A., Salbu B., Lyche J.L., Alestrom P., Kamstra J.H. Parental exposure to gamma radiation causes progressively altered transcriptomes linked to adverse effects in zebrafish offspring // *Environ. Pollut.* – 2018. – Vol. 234. – P. 855-863. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.023>
35. McEvoy-May J.H., Bihari S., Hooker A.M., Dixon D.L. A retrospective audit of cumulative ionising radiation levels in hospitalised pregnant patients // *Aust. NZJ. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 61 (5). – P. 700-707. <https://doi.org/10.1111/ajpo.13336>
36. Han Y., Xu S., Liu Y., Xu L., Gong D., Qin Z., Dong H., Yang H. Strong radiation field online detection and monitoring system with camera // *Sensors (Basel)*. – 2022. – Vol. 22 (6). – Art. no. 2279. <https://doi.org/10.3390/s22062279>
37. Ilderbayev O., Okassova A., Rakhyzhanova S., Ilderbayeva G., Zhazykbayeva L. The levels of oxidative stress in a combination of stress factors // *J. Med. Life*. – 2022. – Vol. 15 (8). – P. 927-931. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0060>
38. Shichijo K., Takatsuji T., Uzbekov D., Chaizhunusova N., Shabdarbaeva D., Kurisu M., Takahashi Y., Stepanenko V., Azhimkhanov A., Hoshi M. Radiation makes cells select the form of death dependent on external or internal exposure: apoptosis or pyroptosis // *Sci. Rep.* – 2023. – Vol. 13 (1). – P. 12002. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38789-0>
39. Cortez M.A., Anfossi S., Ramapriyan R., Menon H., Atalar S., Aliru M., Welsh J., Calin G.A. Role of miRNAs in immune responses and immunotherapy in cancer // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2019. – Vol. 58 (4). – P. 244-253. <https://doi.org/10.1002/gcc.22725>

АННОТАЦИЯ

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РАДИАЦИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.Е. Узбекиов¹, Н.Ж. Чайжунусова², О.З. Ильдербаев¹, Д.М. Шабдарбаева², С.Е. Узбекиова²

¹НАО «Евразийский национальный университет» имени Л.Н. Гумилева, Астана, Республика Казахстан

²НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан

Актуальность: Влияние излучения на иммунную систему потомства лиц, пострадавших в результате воздействия малых доз различных видов радиации, до сих пор не теряет своей актуальности. В литературе ряд вопросов, касающихся отдаленных последствий, а именно морфофункциональных расстройств в органах потомков облученных лиц, не получил адекватного разрешения.

Цель исследования – провести анализ литературы, посвящённой отдаленным последствиям радиации, которые проявляются в форме морфофункциональных расстройств иммунокомпетентных органов у потомков лиц, подвергавшихся воздействию излучения, для подтверждения значимости более детального изучения данной проблемы.

Методы: В обзор были включены публикации, проиндексированные в базах данных PubMed, Medline, eLibrary, CyberLeninka. Поиск проводили при помощи научной поисковой системы Google Scholar. Перед началом поиска были выставлены следующие поисковые фильтры: проведенные экспериментальные исследования за последние 8 лет (2015–2023 гг.).

Результаты: В ходе поиска выявлено недостаточное количество публикаций, посвященных изучению обменных процессов и гистоморфологических изменений в иммунокомпетентных органах организма потомков облученных лиц. Недостаточное количество публикаций относительно биохимических и патогистологических изменений в отдаленном периоде в органах иммунной системы в результате воздействия радиации требует более глубокого изучения данной темы.

Заключение: Одной из задач радиобиологов и онкологов продолжает оставаться изучение морфофункциональных расстройств у потомков первого поколения облученных лиц с последующей разработкой критериев морфологической диагностики.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, отдаленные эффекты, потомство, морфофункциональные нарушения.

ABSTRACT

DELAYED EFFECTS OF RADIATION: A LITERATURE REVIEW

D.E. Uzbekov¹, N.Zh. Chaizhunusova², O.Z. Ilderbaev¹, D.M. Shabdarbayeva², S.E. Uzbekova²

¹L.N. Gumilyov «Eurasian National University» NCJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

²«Semey Medical University» NCJSC, Semey, the Republic of Kazakhstan

Relevance: The effect of radiation on the immune system of the offspring of persons affected by exposure to low doses of various radiation types is still an urgent issue. In the literature, several issues related to delayed consequences, namely, morphofunctional disorders in the organs of the descendants of irradiated individuals, have not received adequate resolution.

The purpose was to analyze literature on the long-term effects of radiation, manifested by morphofunctional disorders of the immunocompetent organs in the descendants of persons exposed to radiation, to confirm the importance of further study of this issue.

Methods: The review included publications indexed in PubMed, Medline, E-library, and CyberLeninka databases. The search was made using the Google Scholar search engine. The applied search filters included conducted experimental studies over the past eight years (2015–2023).

Results: The search revealed insufficient publications devoted to studying metabolic processes and histomorphological changes in the immunocompetent organs of the body of the descendants of exposed individuals. An insufficient number of publications on long-term biochemical and pathohistological changes in immune system organs due to irradiation necessitate a profound study of the topic.

Conclusion: The study of morphofunctional disorders in the descendants of the first generation of irradiated individuals remains a task for radiobiologists and oncologists, with the development of criteria for morphological diagnosis.

Keywords: ionizing radiation, delayed effects, progeny, morphofunctional disorders.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Қаржыландыру: Авторлар зерттеуді қаржыландырудың жоқтығын айтады.

Авторлардың үлесі: тұжырымдамаға қосқан үлесі – Шабдарбаева Д.М.; ғылыми дизайн – Чайжунусова Н.Ж.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді орындау – Узбекиова С.Е.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді түсіндіру – Ильдербаев О.З.; ғылыми мақаланы құру – Узбекиов Д.Е.

Авторлар деректері:

Узбеков Д.Е. (хат жазушы автор) – PhD, қауымдастырылған профессор, Л.Н.Гумилев атындағы «Евразия ұлттық университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы, Жалпы биология және геномика кафедрасы, Астана, Қазақстан Республикасы, тел. +77055301026, e-mail: darkhan.uzbekov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4399-460X;

Чайжунусова Н.Ж. – Медицина ғылымдарының докторы, профессор, «Семей медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы, Қоғамдық Денсаулық сақтау кафедрасы, Семей, Қазақстан Республикасы, тел. +77771450100, e-mail: n.nailya@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6660-7118;

Ильдербаев О.З. – Медицина ғылымдарының докторы, профессор, Л.Н.Гумилев атындағы «Еуразия ұлттық университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы, Жалпы биология және геномика кафедрасы, Астана, Қазақстан Республикасы, тел. +77027252474, e-mail: ilderbayev_oz@enu.kz, ORCID ID: 0000-0002-8137-4308;

Шабдарбаева Д.М. – Медицина ғылымдарының докторы, профессор, «Семей медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы, Патологиялық анатомия және сот медицинасы кафедрасы, Семей, Қазақстан Республикасы, тел. +77472506108, e-mail: dariya_kz@bk.ru, ORCID ID: 0000-0001-9463-1935;

Узбекова С.Е. – Медицина ғылымдарының кандидаты, Медицина мектебінің деканы, «Семей медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы, Семей, Қазақстан Республикасы, тел. +77764257585, e-mail: uzbekova.saltanat@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9006-120X.

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Узбекиов Д.Е., А. Пушкин к. 2/1 – 22, Астана 010000, Қазақстан Республикасы.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КОСМИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ НА ОНКОЛОГИЧЕСКУЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.Р. ЮНУСОВА¹, Т.Г. ГОНЧАРОВА¹, Л.А. МАЛЫШЕВА¹, Н.А. ЯКОВЛЕВА², А.С. РАДЧЕНКО³

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан;

²ТОО «ЭКОСЕРВИС-С», г. Алматы, Республика Казахстан;

³Международный университет природы, общества и человека «Дубна», г.Дубна, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Решение вопросов воздействия космической отрасли на онкологическую заболеваемость сводится к проблеме оценки и предотвращения возникновения экологических рисков, обусловленных загрязнением поверхности Земли объектами космического мусора и отходами сгорания ракетного топлива. Компоненты жидкого ракетного топлива (несимметричный диметилгидразин (НДМГ) и другие) обладают доказанными общетоксическими, канцерогенными, тератогенными и мутагенными свойствами. Имеющиеся в мире исследования используют расчеты индивидуального ингаляционного и перорального канцерогенного риска действия НДМГ и его производного N-нитрозодиметиламина на здоровье населения. Онкозаболеваемость является показателем специфического влияния канцерогенных и коканцерогенных факторов окружающей среды на здоровье населения. Особый интерес представляет Улытауская область, в которой располагаются штатные районы падения отделяющихся частей ракет-носителей (ОЧРН) и подтрассовые территории. С 2020-2022гг. Карагандинская область, включающая районы и города, позднее вошедшие в состав Улытауской области, занимала 5-ое ранговое место по заболеваемости населения злокачественными новообразованиями по Казахстану.

Цели исследования – проанализировать опубликованные данные по онкозаболеваемости населения Улытауской области, проживающего вблизи районов падения отделяющихся частей ракет-носителей, и определить направление дальнейших исследований.

Методы: Был проведен поиск литературы в базе данных PubMed и архивах казахстанских научных изданий. Критериям поиска отвечало 35 литературных источников, из них в анализ включены 29 научных публикаций, рассматривающих состояние здоровья населения, подвергнутого влиянию ракетно-космической деятельности (РКД), включая справочные материалы. Был проведен анализ данных о заболеваемости и смертности от новообразований населения нескольких районов Карагандинской области.

Результаты: Анализ данных исследований показал противоречивые выводы относительно влияния компонентов ракетного топлива на состояние здоровья населения, проживающего в зонах влияния РКД. Часть исследователей обнаружила повышение заболеваемости и смертности населения, однако другая не выявила статистически достоверных различий с контрольными группами. Анализ данных о смертности населения, проживающего вблизи штатных и аварийных районов падения ОЧРН Карагандинской области, показал повышенный уровень смертности по некоторым нозологиям.

Заключение: Отсутствуют исследования, сравнивающие онкозаболеваемость населения Улытауской области, проживающего в районах, прилегающих к зонам падения ОЧРН, с контрольными районами.

Ключевые слова: функционирование объектов космической отрасли, районы падения отделяющихся частей ракет-носителей (ОЧРН), онкологическая заболеваемость, онкологическая смертность, экологические риски.

Введение: Развитие ракетно-космической деятельности (РКД) затрагивает все большее количество людей, не только специалистов в ракетно-космической отрасли, но и широкие слои населения, подвергая их потенциальной опасности. Основные риски РКД связаны с загрязнением окружающей среды отделяющимися фрагментами ракет-носителей при запуске, а также токсическими компонентами ракетного топлива (РТ) на его производстве, при транспортировке или при свалке невыработанных при запуске топливных остатков. Компоненты РТ представляют собой высокотоксичные вещества: несимметричный диметилгидразин (НДМГ, или 1,1-диметилгидразин, или гептил), формальдегид, окислы азота, азотный тетраоксид, тетраметилтетразен и т.д. НДМГ – ядовитое вещество, обладающее общетоксическим, мутагенным, тератогенным и канцерогенным действием. Кроме того, НДМГ способен трансформироваться в другие более токсичные формы, напр. нитрозодиметиламин (НДМА).

Согласно данным о канцерогенности Международного агентства по изучению рака (МАИР), НДМГ и НДМА отнесены к веществам группы 2В и 2А, соответственно. НДМГ и его производные могут проникать в человеческий организм ингаляционным путем, через кожные покровы или при употреблении загрязненной воды и пищи [1-12]. В связи с этим актуально изучение влияния компонентов РТ на здоровье человека.

Улытауская область привлекает особое внимание, так как находится в зоне расположения штатных районов падения ОЧРН и подтрассовых территорий. Динамику онкозаболеваемости Улытауской области можно проследить только в рамках общей тенденции, так как выделение структурной единицы территории, как области, приходится на 8 июня 2022 года. Поэтому ранговое место условно прослежено с учетом вхождения в Улытаускую область бывших районов и городов Карагандинской области (Жанааркинский и Улытауский

районы, города Жезказган, Сатпаев и Каражал). Так с 2020 по 2022 годы Карагандинская область занимала 5-ое ранговое место по заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) (без рака кожи) по Казахстану, а по смертности от ЗНО – 6-ое место в 2020 году, 5-ое в 2021 году и 7-ое в 2022 году. В 2020 году грубые показатели заболеваемости ЗНО (без рака кожи) на 100,000 населения в Карагандинской области составляли 214,5 (157,3 по РК), в 2021 году – 244,1 (170,3 по РК), а в 2022 году – 270,1 (179,9 по РК) [13-14].

Заслуживает внимания повышенный уровень заболеваемости отдельными формами ЗНО среди населения Карагандинской области относительно заболеваемости по РК в 2022 году (грубые показатели на 100,000 населения): все ЗНО – в 1,5 раза; губы – в 1,83 раза; языка, полости рта и ротоглотки, саркома Капоши неба – в 1,64 раз; носоглотки – в 1,2 раза; пищевода – в 1,05 раза; желудка – в 1,44 раза; ободочной кишки – в 1,56 раза; прямой кишки – в 1,51 раза; печени – в 1,33 раза; поджелудочной железы – в 1,4 раза; гортани – в 1,26 раза; трахеи, бронхов, легкого – в 1,71 раза; соединительных и мягких тканей – в 1,29 раза; меланомы кожи – в 2,06 раза; молочной железы – в 1,52 раза; шейки матки – в 1,18 раза; тела матки – в 1,82 раза; яичника – в 1,29 раза; предстательной железы – в 1,77 раза; почки – в 1,54 раза; мочевого пузыря – в 1,54 раза; центральной нервной системы – в 1,14 раза; щитовидной железы – в 1,23 раза; лимфатической и кровеносной тканей – в 2,05 раза [14]. В связи с этим установление воздействия функционирования космической отрасли на онкозаболеваемость населения Улытауской области, проживающего на территориях вблизи районов падения ОЧРН, достаточно актуально.

Цели исследования – проанализировать опубликованные данные по онкозаболеваемости населения Улытауской области, проживающего вблизи районов падения отделяющихся частей ракет-носителей, и определить направление дальнейших исследований.

Методы: Был проведен поиск литературы в базе данных PubMed и архивах казахстанских научных изданий. Критериям поиска отвечали 35 литературных источников на русском и английском языках, из них в анализ были включены 29 научных публикаций, рассматривающих токсические эффекты жидкого ракетного топлива и состояние здоровья населения, подвергнутого влиянию РКД. Также был проведен анализ данных о смертности от новообразований населения нескольких районов Карагандинской области на основании литературных данных. Анализ данных проведен по ключевым словам: ракетно-космическая деятельность (РКД), районы падения ОЧРН, гептил, НДМГ, онкологическая заболеваемость и онкологическая смертность населения Казахстана.

После ознакомления с материалами, из-за отсутствия достаточного количества современных публикаций по теме, в анализ были целенаправленно включены источники, датируемые с 1995 года, а также актуальные данные официальных информационных ресурсов недавнего времени.

Также, при использовании литературных данных, был произведен расчет соотношения онкологической смертности на 100,000 населения в “контрольном районе” к смертности на 100,000 населения в “исследуемых районах” Карагандинской области.

Результаты: Существующие данные о заболеваемости и смертности населения, подверженного воз-

действию компонентов РТ, не дают четкой картины. Так ретроспективное исследование, проведенное в 1999 году среди 6107 работников авиационной промышленности США, показало, что работники, подвергающиеся воздействию гидразина, в 1,68-2,10 раза чаще умирали от рака легких, чем неподвергающиеся воздействию работники [11, 15]. В.Л. Филиппов с соавт. и В.П. Козяков с соавт. пришли к схожим выводам: у работников на производстве НДМГ были выявлены повышенный риск возникновения опухолей и рост показателей смертности от злокачественных новообразований [16-17].

В то же время другое исследование описывает группу из 427 работников на производстве гидразина в Великобритании, которые были подвергнуты воздействию разной концентрации гидразина в воздухе на протяжении разного времени. Измерения содержания гидразина в воздухе на этом заводе никогда не проводились, но, по подсчетам авторов, концентрация гидразина, вероятно, находилась в диапазоне от 1 до 10 частей на миллион (ppm) в общей зоне завода, а вблизи резервуаров для хранения гидразина могла быть значительно выше этого уровня (до 100 ppm). Исследование не обнаружило значительного увеличения онкологической смертности среди мужчин из этой группы, однако оно имело очень малую статистическую мощность, и изначальный период наблюдения был относительно коротким. При наблюдении за работниками на протяжении еще 10 лет значительного увеличения смертности от рака также не было выявлено [18].

В 2017 году Ж. Жубатов и соавт. в рамках своей исследовательской работы провели гигиенические обследования и скрининг состояния здоровья населения, проживающего в населенных пунктах у железнодорожной магистрали, по которой в течение десятилетий осуществлялась транспортировка гептила из России на космодром Байконур. При сравнении стандартизованных по возрасту показателей общая патологическая пораженность населения на 100 обследованных была статистически значимо ($p < 0,001$) ниже в населенных пунктах наблюдения – г. Шалкар ($155,9 \pm 7,7\%$) и п. Торетам ($178,1 \pm 4,0\%$) – в сравнении с контрольным поселком Жосалы ($227,2 \pm 6,1\%$) [19].

Имеющиеся исследования, изучающие заболеваемость населения, проживающего в Казахстане на территориях, сопредельных районам РКД, немногочисленны.

Так, Е.Н. Сраубаев и соавт. в ходе медицинских исследований осмотрели 7935 сельских жителей, проживающих в зонах влияния РКД в Улытауском районе, и отметили рост заболеваемости болезнями органов пищеварения, мочеполовой системы и системы кровотока в сравнении с контрольным районом. Выявленный уровень патологической пораженности населения в возрасте 18 лет и старше в Улытауском районе составил 6728,4 на 10 тысяч населения [12].

А.П. Позднякова и соавт. провели сравнительный анализ состояния здоровья населения Улытауского района, а также городов Жезказган и Сатпаев до и после аварии ракеты-носителя «Протон-М» в 2007 году. Было обнаружено, что сразу после аварии произошел значительный рост коэффициентов заболеваемости, связанный с обрабатываемостью населения, по сравнению с исходными данными в исследованных населенных пунктах. При этом темп прироста заболеваемости был значительно выше, чем среднереспубликанский для городского и сельско-

го населения. Так, например, частота болезней крови и кроветворных органов увеличилась почти повсеместно в анализированных населенных пунктах в 2007 году, а заболеваемость ими росла значительно большими темпами, чем в целом по стране. Темпы прироста (Т) составили в Улытауском районе – Т=+84,0%, в городе Жезказган – Т=+62,4%, в городе Сатпаев – Т=+54,9%, что в 2-4 раза выше, чем у сельчан и горожан РК [20].

В свою очередь, данные исследований относительно распространенности онкопатологии и смертности именно от злокачественных новообразований населения, проживающего на территориях, прилегающих к районам падения ОЧРН, в разных странах, в том числе в Казахстане, достаточно противоречивы.

И.Б. Колядо и соавт., а также Е.А. Павлова и соавт. указывают на повышенный уровень распространенности новообразований и повышенный относительный риск развития онкопатологии у населения в районах влияния РКД, соответственно [21-22]. Сидоров П.И. и соавт. в своей работе также отмечают рост онкологической смертности населения зоны риска в Архангельской области [23]. Однако Н.А. Мешков и соавт. не зафиксировали статистически значимого повышения пораженности новообразованиями (Класс 2 по МКБ-10) населения России в зоне влияния РКД [24], а Филиппов и др. не устанавливают изменений состояния здоровья населения в прямой связи с возможным влиянием факторов РКД в России и Казахстане [16].

И.Б. Колядо и соавт. провели сравнительный анализ данных о распространенности болезней среди населения территорий Алтайского края. В качестве участников исследуемой группы были выбраны обследованные в 2015 году жители районов, прилегающих к районам падения ОЧРН, а в качестве участников контрольной группы – жители Алтайского края, прошедшие диспансеризацию в 2016 году. В исследуемой группе был обнаружен статистически значимо ($p < 0,001$) повышенный общий уровень распространенности болезней в сравнении с контрольной группой (3932,7-3941,5 и 2539,3-2539,4‰, соответственно). В том числе, в первой группе выявлено статистически значимо ($p < 0,001$) больше случаев новообразований (класс 2 по МКБ-10) (89,9-133,1 и 69,7-70,5‰, соответственно) [21].

Исследуя госпитализированное население трудоспособного возраста в Мезенском районе Архангельской области, Е.А. Павлова и соавт. обнаружили, что относительный риск развития новообразований (Класс 2 по МКБ-10) был достоверно (в 3 раза) выше у населе-

ния, проживающего вблизи районов падения ОЧРН. По их подсчетам, доля онкологических заболеваний, обусловленных причинным фактором риска (корреляционный анализ), в 2002 году в вышеупомянутом районе составила 73% [22].

П.И. Сидоров и соавт. в своей работе отмечают рост онкологической смертности жителей Мезенского района, проживающих вблизи территорий падения ОЧРН, по результатам ретроспективного анализа показателей онкологической заболеваемости и смертности населения [23].

В то же время Н.А. Мешков и соавт. обнаружили повышенный уровень поражения болезнями класса “Новообразования” среди населения, проживающего вблизи районов падения ОЧРН в Республике Алтай, но статистически значимого ($p < 0,05$) различия с контрольным районом не было выявлено [24].

Филиппов и соавт. исследовали показатели смертности населения, проживающего на территориях, прилегающих к месту аварийного падения ОЧРН в Карагандинской области Республики Казахстан, и в районе сравнения. Проведенный авторами анализ показал наиболее высокий уровень смертности по классу болезней “Новообразования” у населения в районе сравнения [16] (таблица 1).

В таблице 1 представлена информация по структуре и уровню смертности от новообразований в районах Карагандинской области. Для исследования авторы выбрали Жанааркинский и Каркаралинский районы, расположенные по трассе полета ракет на ракетном топливе, содержащем НДМГ, а также Улытауский и Нуринский районы, в которых находятся штатные зоны падения ракет с остаточным содержанием ракетного горючего НДМГ и керосина, соответственно. В качестве района сравнения был выбран Щетский район [16].

Используя представленные табличные показатели (таблица 1) [16], нами было рассчитано соотношение онкологической смертности на 100,000 населения в “исследуемых районах” к смертности на 100,000 населения в “контрольном районе” (таблица 2). Согласно представленным авторами табличным показателям, а именно смертность от новообразований разных локализаций в сравнении с контрольным районом, более высокий уровень по новообразованиям кожи и дериватов был выявлен в Нуринском районе (в 1,09 раз), по новообразованиям крови – в Каркаралинском (в 1,5 раза) и Улытауском районах (в 1,08 раза), а по прочим злокачественным новообразованиям – в Жанааркинском районе (в 1,49 раза).

Таблица 1 – Структура и уровни смертности по классу болезней “Новообразования” [16]

Новообразования	Уровень и структура смертности от ЗНО									
	Район Карагандинской области									
	Жанааркинский		Каркаралинский		Нуринский		Улытауский		Щетский	
	%	100,000 населения	%	100,000 населения	%	100,000 населения	%	100,000 населения	%	100,000 населения
Пищеварение	53,87	82,09	58,34	95,77	46,37	59,30	57,92	89,52	54,66	103,78
Дыхание	14,08	21,46	18,09	29,69	24,47	31,29	16,74	25,88	19,03	36,13
Кожи и дериватов	0,35	0,54	0,25	0,42	0,60	0,77	0,45	0,70	0,37	0,71
Молочной железы	1,41	2,15	2,42	3,97	4,23	5,41	2,71	4,20	3,54	6,73
Мочеполовой системы	3,52	5,37	5,22	8,57	8,46	10,82	4,98	7,69	6,72	12,75
Крови	1,76	2,68	3,57	5,86	2,42	3,09	2,71	4,20	2,05	3,90
Прочие злокачественные	23,94	36,48	10,32	16,94	11,33	14,49	14,03	21,68	12,87	24,44
Доброкачественные	1,06	1,61	1,78	2,93	2,11	2,70	0,45	0,70	0,75	1,42
Итого	100,00	152,37	100,00	164,15	100,00	127,88	100,00	154,56	100,00	189,84

Таблица 2 – Соотношение смертности от ЗНО на 100,000 населения между исследуемыми районами и контрольным (Щетский) районом

Локализация ЗНО*	Соотношение смертности			
	Район Карагандинской области			
	Жанааркинский	Каркаралинский	Нуринский	Улытауский
Пищеварение	0,79	0,92	0,57	0,86
Дыхание	0,59	0,82	0,87	0,72
Кожи и дериватов	0,76	0,59	1,09	0,99
Молочной железы	0,32	0,59	0,80	0,62
Мочеполовой системы	0,42	0,67	0,85	0,60
Крови	0,69	1,5	0,79	1,08
Прочие злокачественные	1,49	0,69	0,59	0,89
Итого	0,80	0,87	0,67	0,81

* Источник: представлено авторами. Локализации ЗНО представлены согласно данным таблицы 1

Филиппов и соавт. также представили данные по распределению уровня смертности от новообразований по возрасту в наблюдаемых районах Карагандинской области (рисунок 1) [16]. Используя данные Филиппова и соавт., нами был проведен сравнительный анализ, в результате которого в группе 60-64 года наивысшая онкологическая смертность регистрировалась в Щетском районе, в группе 65-69 лет – в Улытауском

районе, а в группах 75-79 лет и 80-84 лет – в Каркаралинском районе. При достижении 85 лет и старше наибольшая смертность от новообразований опять наблюдалась в Щетском районе. Интересно, что самая низкая онкологическая смертность в группах населения от 65 лет и старше отмечалась в Нуринском районе (рисунок 1). Эти данные вызывают некоторые сомнения и вопросы, так как противоречат логике исследований.

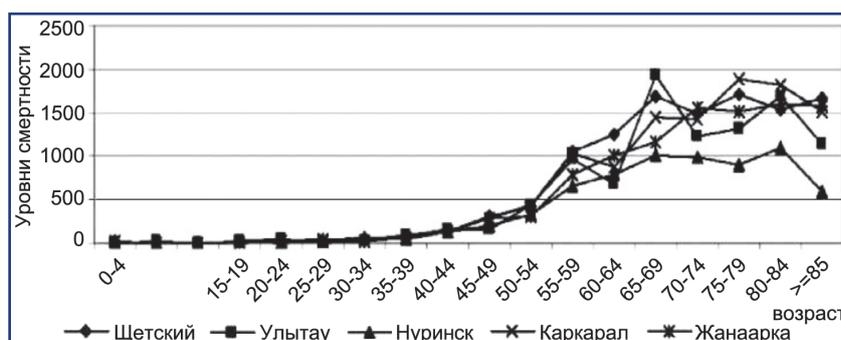


Рисунок 1 – Распределение уровней смертности от новообразований по возрасту в наблюдаемых районах Карагандинской области (оба пола) [16]

Данные о смертности от новообразований населения Карагандинской области в возрасте 65 лет и старше в 2022 году для сравнения с данными Филиппова и соавт. отсутствуют. Однако можно рассмотреть динамику заболеваемости злокачественными новообразованиями населения указанной возрастной группы по Карагандинской области. Так по грубым показателям в 2020 году заболеваемость злокачественными новообразованиями на 100,000 населения составляла 1024,6; в 2021 году – 1180,6; в 2022 году – 1306,2 [13-14].

Обсуждение: Вероятно, самый низкий суммарный уровень смертности от новообразований на 100,000 населения в Нуринском районе относительно других районов, включая район сравнения [16], отмеченный авторами в таблице 1, можно связать с тем, что в Нуринском районе расположены штатные районы падения ракет с остаточным содержанием ракетного горючего керосин, а не НДМГ. К тому же, по данным МАИР, керосин относится к группе 3, что означает невозможность классифицировать его как канцероген для человека [25]. Поэтому для корректного сравнения онкологической смертности населения между районами необходимо учитывать этот факт.

Также возникают вопросы относительно повышенных показателей суммарной онкологической смертности на 100,000 населения в Щетском районе [16], представленных в таблице 1, и целесообразности выбора его

в качестве района сравнения в проведенном исследовании. По сообщению Министерства цифрового развития, инноваций и аэрокосмической промышленности Республики Казахстан, Щетский район Карагандинской области частично включает в себя район падения ОЧРН №2 (зона Ю-28) [26]. Кроме того, нельзя исключать влияние неизвестных переменных на уровень смертности от новообразований в Щетском районе (например, «роза ветров», доступ к центральному водоснабжению, трудовая миграция населения в соседние районы, недоступность или низкий уровень медицинской помощи и другие факторы, которые не исследовались авторами).

Филиппов и соавт. не раскрывают, какие именно локализации новообразований входят в категорию «прочие злокачественные» [16]. Возможно, вклад в эту категорию внесли следующие злокачественные новообразования, смертность от которых по грубым показателям на 100,000 населения была повышена в 2022 году в Карагандинской области в сравнении со смертностью по РК: соединительных и мягких тканей (в 1,71 раза), центральной нервной системы (в 1,31 раза), лимфатической и кровяной тканей (в 1,73 раза), злокачественная лимфома (в 2,14 раза) [14].

По результатам проведенного расчета выяснилось, что в исследуемых районах Карагандинской области была повышена смертность населения от новообразо-

ваний нескольких локализаций относительно района сравнения (таблица 2). Однако авторы исходных данных (таблица 1) не концентрируют внимание на этом факте и делают иной обобщенный вывод. По их заключению, наиболее высокий суммарный уровень смертности от новообразований на 100,000 населения наблюдался в контрольном Щетском районе [16].

Объективно оценить воздействие функционирования космической отрасли на онкологическую заболеваемость населения Казахстана, в частности, Улытауской области, по доступным источникам не представляется возможным, прежде всего потому, что при анализе влияния ракетно-космической деятельности на окружающую среду сложно вычлени другие техногенные факторы, создаваемые объектами развития промышленности и сельского хозяйства в этом регионе. Это подтверждается многими документальными свидетельствами и научными публикациями [27-29], оценивающими состояние окружающей среды относительно рисков заболеваемости населения, в том числе и онкологическими болезнями.

Заключение: Таким образом, учитывая противоречивость немногочисленных данных, для выявления причинно-следственной связи между проживанием вблизи районов влияния РКД в регионах Казахстана (Улытауская область) и увеличением уровня онкозаболеваемости населения необходимы дополнительные исследования как в области экологии, так и в области онкологии. Кроме того, при анализе данных в будущем следует рассмотреть возможность применения расчета атрибутивной фракции для определения доли всех случаев онкологических заболеваний, обусловленных изучаемым фактором риска: проживанием вблизи районов падения ОЧРН.

Также заслуживает внимания возможное наличие связи между частотой запусков ракет в разные годы и частотой заболеваемости населения злокачественными новообразованиями, что требует отдельного исследования и сбора данных для анализа.

В связи с этим необходимо проведение прицельных исследований с четкими обоснованными критериями выбора регионов для сравнения с учетом многофакторности воздействия на здоровье населения, проживающего вблизи районов падения ОЧРН, и дальнейшей разработки перечня мероприятий для снижения рисков онкологической заболеваемости и смертности населения Казахстана, проживающего вблизи районов падения ОЧРН и на подтрассовых территориях.

Список использованных источников:

1. Евлашевский Г.Я. Изучение распространенности заболеваний среди детского населения, проживающего в районах ракетно-космической деятельности // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2002. – №4. – С. 21–27 [Evlashvskij G.YA. Izuchenie rasprostranennosti zabolevanij sredi detskogo naseleniya, prozhivayushchego v rajonah raketno-kosmicheskoy deyatel'nosti // *Byulleten' sibirskoj mediciny*. – 2002. – №4. – С. 21–27 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2002-4-21-27>
2. Масленников А.А., Ходыкина Н.В., Гришина М.А., Великородная Ю.И., Филатов Б.Н., Антонов В.А. Экспериментальная оценка опасности хронического перорального воздействия несимметричного диметилгидразина // *Гигиена и санитария*. – 2022. – №2. – С. 231–236 [Maslennikov A.A., Hodykina N.V., Grishina M.A., Velikorodnaya Yu.I., Filatov B.N., Antonov V.A. Eksperimental'naya ocenka opasnosti hronicheskogo peroral'nogo vozdeystviya nesimmetrichnogo dimetilgidrazina // *Gigiena i sanitariya*. – 2022. – №2. – С. 231–236 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-2-231-236>
3. Сергеева А.В. Анализ влияния ракетно-космической деятельности на окружающую среду // *Сервис в России и за рубежом*. – 2007. – №4(4). – С. 1–7 [Sergeeva A.V. Analiz vliyaniya raketno-kosmicheskoy

deyatel'nosti na okruzhayushchuyu sredu // *Servis v Rossii i za rubezhom*. – 2007. – №4(4). – С. 1–7 (in Russ.)]. <https://sciup.org/14056913>

4. Андреева Е.С., Нестерова И.С. Экологические риски функционирования объектов космической отрасли // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2023. – №2(128). – С. 1–9 [Andreeva E.S., Nesterova I.S. Ekologicheskie riski funkcionirovaniya ob'ektov kosmicheskoy otrasli // *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. – 2023. – №2(128). – С. 1–9 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.128.74>

5. Панин Л.Е., Перова А.Ю. Медико-социальные и экологические проблемы использования ракет на жидком топливе // *Бюллетень СО РАН*. – 2006. – №1(119). – С. 124–131 [Panin L.E., Perova A.YU. Mediko-social'nye i ekologicheskie problemy ispol'zovaniya raket na zhidkom toplive // *Byulleten' SO RAN*. – 2006. – №1(119). – С. 124–131 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/mediko-sotsialnye-i-ekologicheskie-problemy-ispolzovaniya-raket-na-zhidkom-toplive-geptil>

6. Аскаргов Д.М., Амрин, М.К., Изекенова, А.К. Результаты скрининговых исследований здоровья населения и качества жизни вблизи нового района падения ракет-носителей на территории Джангельдинского района Костанайской области // *Астана медициналық журналы*. – 2021. – №4(110). – С. 10–21 [Askarov D.M., Amrin, M.K., Izekenova, A.K. Rezul'taty skringingovyh issledovaniy zdorov'ya naseleniya i kachestva zhizni vblizi novogo rajona padeniya raket-nositelej na territorii Dzhangel'dinskogo rajona Kostanajskoj oblasti // *Astana medicinalyк zhurnaly*. – 2021. – №4(110). – С. 10–21 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-skriningovyh-issledovaniy-zdorovya-naseleniya-i-kachestva-zhizni-vblizi-novogo-rajona-padeniya-raket-nositeley-na>

7. Бейсенова Р.Р., Жазнаева Ж.К., Григорьев А.И. Влияние гидразин на биологические объекты // *Вестник Карагандинского университета*. – 2014. – №3(75). – С. 16–22 [Beisenova R.R., ZHaznaeva Zh.K., Grigor'ev A.I. Vliyaniye gidrazinov na biologicheskie ob'ekty // *Vestnik Karagandinskogo universiteta*. – 2014. – №3(75). – С. 16–22 (in Russ.)]. <http://rep.ksu.kz:80/handle/data/4618>

8. Томилин Н.В., Филько О.А., Гайкова О.Н., Храброва А.В., Соловьева Н.Е., Краснов К.А., Утсаль В.А. Экспериментальное исследование механизмов токсического действия несимметричного диметилгидразина при хроническом введении // *Токсикологический вестник*. – 2020. – №2(161). – С. 54–61 [Tomilin N.V., Fil'ko O.A., Gajkova O.N., Hrabrova A.V., Solov'eva N.E., Krasnov K.A., Utsal' V.A. Eksperimental'noe issledovanie mekhanizmov toksicheskogo dejstviya nesimmetrichnogo dimetilgidrazina pri hronicheskom vvedenii // *Toksikologicheskij vestnik*. – 2020. – №2(161). – С. 54–61 (in Russ.)]. <https://www.toxreview.ru/jour/article/view/279>

9. Колядо И.Б., Плугин С.В., Колядо В.Б., Лещенко В.А. Особенности заболеваемости детского населения, проживающего вблизи района падения ракет-носителей типа «Протон» // *Мед. Труды Пром. Экол.* – 2018. – №6. – С. 56–59 [Kolyado I.B., Plugin S.V., Kolyado V.B., Leshchenko V.A. Osobennosti zabolevaemosti detskogo naseleniya, prozhivayushchego vblizi rajona padeniya raket-nositelej tipa «Proton» // *Med. Truda Prom. Ekol.* – 2018. – №6. – С. 56–59 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-56-59>

10. Колядо И.Б., Плугин С.В., Шойхет Я.Н. Опыт изучения здоровья населения территорий Алтайского края, прилегающих к районам падения отделяющихся частей ракет-носителей // *Бюллетень науки и практики*. – 2019. – №5(12). – С. 171–176 [Kolyado I.B., Plugin S.V., Shojhet YA.N. Opyt izucheniya zdorov'ya naseleniya territorij Altajskogo kraja, priliegayushchih k rajonom padeniya otdelyayushchihsya chastej raket-nositelej // *Byulleten' nauki i praktiki*. – 2019. – №5(12). – С. 171–176 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/49/17>

11. Dallas J.A., Raval S., Alvarez Gaitan J.P., Saydam S., Dempster A.G. The environmental impact of emissions from space launches: A comprehensive review // *J. Clean. Prod.* – 2020. – Vol. 255. – pp. 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.120209>

12. Сраубаев Е.Н., Токбергенов Е.Т., Галаева, А.И. Гигиено-экологические и медицинские проблемы в зоне влияния ракетно-космической деятельности // *Мед. Труды Пром. Экол.* – 2008. – №2. – С. 14–18 [Sraubaev E.N., Tokbergenov E.T., Galaeva, A.I. Gigieno-ekologicheskie i medicinskie problemy v zone vliyaniya raketno-kosmicheskoy deyatel'nosti // *Med. Truda Prom. Ekol.* – 2008. – №2. – С. 14–18 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/gigieno-ekologicheskie-i-meditsinskie-problemy-v-zone-vliyaniya-raketno-kosmicheskoy-deyatelnosti>

13. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2021 год (статистические и аналитические материалы) / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИИОур, 2022. – 388 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylykaydarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2021 god (statisticheskie i analiticheskie materialy) / pod red. D.R. Kajdarovoj. – Almaty: KazNIIOir, 2022. – 388 s. (in Russ/Kaz/En)]. https://onco.kz/wp-content/uploads/2022/11/pokazateli_2021.pdf

14. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казах-

стан за 2022 год (статистические и аналитические материалы) / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИИОиР, 2023. – 434 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylykaydarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2022 god (statisticheskie i analiticheskie materialy) / pod red. D.R. Kajdarovoy. – Almaty: KazNIIOiR, 2023. – 434 s. (in Russ./Kaz/En)]. https://onco.kz/wp-content/uploads/2023/09/pokazateli_2022_web.pdf

15. Byers, M. & Byers, C. Toxic splash: Russian rocket stages dropped in Arctic waters raise health, environmental and legal concerns // *Polar Rec.* – 2017. – Vol. 53(6). – pp. 580-591. <https://doi.org/10.1017/S0032247417000547>

16. Филиппов В.Л., Рембовский В.Р., Филиппова Ю.В., Креницын Н.В. Результаты исследования возможного влияния факторов ракетно-космической деятельности на здоровье населения // *Мед. Труда Пром. Экол.* – 2011. – №3. – С. 31–36 [Filippov V.L., Rembovskij V.R., Filippova YU.V., Krinicyн N.V. Rezultaty issledovaniya vozmozhnogo vliyaniya faktorov raketno-kosmicheskoy deyatel'nosti na zdorovie naseleniya // *Med. Truda Prom. Ecol.* – 2011. – №3. – S. 31–36 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-issledovaniya-vozmozhnogo-vliyaniya-faktorov-raketno-kosmicheskoy-deyatelnosti-na-zdorovie-naseleniya>

17. Козьяков В.П., Могиленкова Л.А. Химические канцерогены как фактор мультифакториальных заболеваний // *Медико-биологические аспекты химической безопасности: сб. матер. Всерос. науч.-практ. конф., посв. 55-летию ФГУП «НИИ ПЭЧ» ФМБА России, 17 февраля 2017 г.* – Санкт-Петербург, 2016. – С. 78–82 [Kozyakov V.P., Mogilenkova L.A. Himicheskie kancerogeny kak faktor mul'tifaktorialnyh zabolevanij // *Mediko-biologicheskie aspekty himicheskoy bezopasnosti: sb. mater. Vseross. nauch.-prakt. konf., posv. 55-letiyu FGUP «NII GPESH» FMBA Rossii, 17 fevralya 2017 g.* – Sankt-Peterburg, 2016. – S. 78-82 (in Russ.)]. http://rihophe.ru/wp-content/uploads/2017/03/материалы_часть_1.pdf

18. Morris, J., Densen, J.W., Wald, N.J., Doll, R. Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer // *Occup. Environ. Med.* – 1995. – Vol. 52(1). – pp. 43-45. <https://doi.org/10.1136/oem.52.1.43>

19. Жубатов Ж., Козловский В.А., Позднякова А.П., Королева Т.В., Кречетов П.П., Кенесов Б.Н., Адильгерейулы З., Аширбеков Г.К. Изучение воздействия на окружающую среду и здоровье населения транспортников гептила по территории Республики Казахстан // *Мед. Труда Пром. Экол.* – 2017. – №5. – С. 38–44 [Zhubatov Zh., Kozlovskij V.A., Pozdnyakova A.P., Koroleva T.V., Krechetov P.P., Kenesov B.N., Adil'girejuly Z., Ashirbekov G.K. Izuchenie vozdejstviya na okruzhayushchuyu sredyu i zdorovie naseleniya transportirovki geptila po territorii Respubliki Kazahstan // *Med. Truda Prom. Ecol.* – 2017. – №5. – S. 38–44 (in Russ.)]. <https://www.journal-irioh.ru/jour/article/view/1138/1128>

20. Позднякова А.П., Галаева А.И., Адильгерейулы З., Аширбеков Г.К. Особенности заболеваемости населения Улытауского района Карагандинской области, где произошла авария ракеты-носителя «Протон-М» в 2007 г. // *Вестник КазНМУ.* – 2014. – №3(1). – С. 136–141 [Pozdnyakova A.P., Galaeva A.I., Adil'girejuly Z., Ashirbekov G.K. Osobennosti zabolevaemosti naseleniya Ulytauskogo rajona Karagandinskoj oblasti, gde proizoshla avariya rakety-nositelya «Proton-M» v 2007 g. // *Vestnik KazNMU.* – 2014. – №3(1). – S. 136–141 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-zabolevaemosti-naseleniya-ulytauskogo-rayona-karagandinskoj-oblasti-gde-proizoshla-avariya-rakety-nositelya-proton-m-v-2007>

21. Колядо И.Б., Плугин С.В., Шойхет Я.Н., Бахарева И.В. Динамика распространенности болезней среди жителей территорий Алтайского края, прилегающих к районам падения отделяющихся частей ракет-носителей // *Экол. Чел.* – 2021. – №4. – С. 40–46 [Kolyado I.B., Plugin S.V., Shojhet YA.N., Bahareva I.V. Dinamika rasprostranennosti boleznej sredi zhitelej territorij Altajskogo kraja, prilegayushchih k rajonam padeniya otdeleyayushchihsya chastej raket-nositel'ej // *Ecol. Chel.* – 2021. – №4. – S. 40-46 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-4-40-46>

22. Павлова Е.А., Скребцова Н.В., Светличная Т.Г., Совершаева С.Л. Анализ госпитализированной заболеваемости населения трудоспособного возраста, проживающего в экологически неблагопо-

лучных районах Архангельской области // *Экол. Чел.* – 2005. – №7. – С. 48–53 [Pavlova E.A., Skrebcova N.V., Svetlichnaya T.G., Sovershaeva S.L. Analiz gosпитализirovannoy zabolevaemosti naseleniya trudospobnogo vozrasta, prozhivayushchego v ekologicheskii neblagopoluchnyh rajonah Arhangel'skoj oblasti // *Ecol. Chel.* – 2005. – №7. – S. 48–53 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-gospitalizirovannoy-zabolevaemosti-naseleniya-trudospobnogo-vozrasta-prozhivayushchego-v-ekologicheskii-neblagopoluchnyh>

23. Сидоров П.И., Совершаева С.Л., Скребцова Н.В. Основы системного мониторинга на территориях влияния ракетно-космической деятельности // *Экол. Чел.* – 2006. – №5. – С. 12–16 [Sidorov P.I., Sovershaeva S.L., Skrebcova N.V. Osnovy sistemnogo monitoringa na territoriyah vliyaniya raketno-kosmicheskoy deyatel'nosti // *Ecol. Chel.* – 2006. – №5. – S. 12–16 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-sistemnogo-monitoringa-na-territoriyah-vliyaniya-raketno-kosmicheskoy-deyatelnosti>

24. Мешков Н.А., Вальцева Е.А., Харламова Е.Н., Куликова А.З. Реальные и мнимые последствия ракетно-космической деятельности для здоровья населения // *Гигиена и санитария.* – 2015. – №7. – С. 117–122 [Meshkov N.A., Val'ceva E.A., Harlamova E.N., Kulikova A.Z. Real'nye i mnimye posledstviya raketno-kosmicheskoy deyatel'nosti dlya zdorov'ya naseleniya // *Gigiena i sanitariya.* – 2015. – №7. – S. 117-122 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/realnye-i-mnimye-posledstviya-raketno-kosmicheskoy-deyatelnosti-dlya-zdorovya-naseleniya>

25. Федеральный регистр потенциально опасных химических и биологических веществ. Экспертное заключение о токсичности и опасности продукта «Керосин» [Федеральный регистр потенциально опасных химических и биологических веществ. Экспертное заключение о токсичности и опасности продукта «Керосин» [E-dokument] (in Russ.)]. <https://www.rpohv.ru/blend/pdf/kerosin.pdf> (дата обращения 11.06.2024)

26. МЦРИАП РК: Найденный в области Улытау фрагмент ракеты не представляет опасности для общества и экологии. – 31.10.2022. [Электронный документ] [MCRIAP RK: Najdennyj v oblasti Ulytau fragment rakety ne predstavlyaet opasnosti dlya obshhestva i ekologii. – 31.10.2022. [E-dokument] (in Russ.)]. <https://www.gov.kz/memleket/entities/mdai/press/news/details/450426?lang=ru#:~:text=Чмо%20касается%20места%20падения%20С%20мо,комплекса%20«Байконур»%20между%20Правительством%20Республики> (дата обращения 19.06.2024)

27. Министерство экологии, геологии и природных ресурсов Республики Казахстан. Национальный доклад о состоянии окружающей среды и об использовании природных ресурсов Республики Казахстан. – 2021. – 517 с. [Ministerstvo ekologii, geologii i prirodnyh resursov Respubliki Kazahstan. Nacional'nyj doklad o sostoyanii okruzhayushchej sredy i ob ispol'zovanii prirodnyh resursov Respubliki Kazahstan. – 2021. – 517 s. (in Russ.)]. https://www.gov.kz/uploads/2022/12/12/aa2ec8308c1cb3f93b6bc49defd0c491_original.8661795.pdf (дата обращения 24.06.2024)

28. Озгелдинова Ж.О., Мукаев Ж.Т. Факторы и условия загрязнения природных компонентов Жезказганского промышленного узла // *Гидрометеорол. Экол.* – 2018. – № 1. – С. 111–130 [Ozgeldinova Zh.O., Mukayev Zh.T. Faktory i usloviya zagryazneniya prirodnyh komponentov Zhezkazganskogo promyshlennogo uzla // *Gidrometeorol. Ecol.* – 2018. – № 1. – S. 111-130 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/faktory-i-usloviya-zagryazneniya-prirodnyh-komponentov-zhezkazganskogo-promyshlennogo-uzla>

29. Когай Е.С. Экологические проблемы г. Жезказган (Республика Казахстан) // *Материалы III науч.-практ. конф. «Природопользование и охрана природы»*, Томск, 2 апреля 2014. – Томск, 2014. – С. 79–84 [Kogaj E.S. Ekologicheskie problemy g. Zhezkazgan (Respublika Kazahstan) // *Materialy III nauch.-prakt. konf. «Prirodopol'zovanie i ohrana prirody»*, Tomsk, 2 aprelya 2014. – Tomsk, 2014. – S. 79-84 (in Russ.)]. <https://vital.lib.tsu.ru/vital/access/services/Download/vtls:000501704/SOURCE1>

АНДАТПА

ҒАРЫШ САЛАСЫНЫҢ ЖҰМЫС ІСТЕУІНІҢ ҚАЗАҚСТАН ХАЛҚЫНЫҢ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ АУРУШАҢДЫҒЫНА ӘСЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

С.Р. Юнусова¹, Т.Г. Гончарова¹, Л.А. Малышева¹, Н.А. Яковлева², А.С. Радченко³

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

²«ЭКОСЕРВИС-С» ЖШС, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³«Дубна» халықаралық табиғат, қоғам және адам университеті Дубна қ., Ресей

Өзектілігі: Ғарыш саласының онкологиялық аурушаңдыққа әсер ету мәселелерін шешу жер бетінің ғарыш қоқысы объектілерімен және зымыран отынының жану қалдықтарымен ластануынан туындаған экологиялық тәуекелдердің туындауын бағалау және алдын алу проблемасына дейін азайтуға көмектеседі. Сұйық зымыран отынының компоненттері (асимметриялық диметилгидразин және басқалары) дәлелденген жалпы ұытты, канцерогенді, тератогенді және мутагендік қасиеттерге ие. Әлемде бар зерттеулер асимметриялық диметилгидразин мен оның N-нитрозодиметиламин туындысының халықтың денсаулығына әсер етуінің жеке

ингалляциялық және ауызыша канцерогендік тәуекелінің есептеулерін пайдаланады. Онкологиялық аурулар қоршаған ортаның канцерогенді және коканцерогенді факторларының халықтың денсаулығына ерекше әсер етуінің көрсеткіші болып табылады. Зымыран тасығыштың бөлінетін бөліктерінің құлауының штаттық аудандары мен трасса асты аумақтары орналасқан Ұлытау облысы ерекше қызығушылық тудырады. 2020-2022 жылдары кейін Ұлытау облысының құрамына кірген аудандар мен қалаларды қамтитын Қарағанды облысы Қазақстан бойынша қатерлі ісіктермен халық сырқаттануы бойынша 5-ші орынды иеленді.

Зерттеудің мақсаты – зымыран тасығыштардың бөлінетін бөліктерінің құлау аудандарының маңында тұратын Ұлытау облысы халқының онкологиялық аурулары бойынша жарияланған деректерді талдап, одан әрі зерттеу бағытын айқындау.

Әдістері: PubMed деректер базасында және қазақстандық ғылыми басылымдардың мұрағаттарында әдебиеттерді іздеу жүргізілді. Іздеу критерийлеріне 35 әдеби дереккөз жауап берді, оның ішінде анықтамалық материалдарды қоса алғанда, зымыран-ғарыш қызметінің әсеріне ұшыраған халықтың денсаулық жағдайын қарастыратын 29 ғылыми жарияланым талдауға енгізілді. Қарағанды облысының бірнеше аудандарының тұрғындарының ісіктерінен сырқаттанушылық және өлім туралы деректерге талдау жүргізілді.

Нәтижелері: Зерттеу деректерін талдау зымыран отынының құрамдас бөліктерінің зымыран-ғарыш қызметінің әсер ету аймақтарында тұратын халықтың денсаулығына әсері туралы қарама-қайшы тұжырымдарды көрсетті. Зерттеушілердің бір бөлігі халықтың аурушаңдығы мен өлімнің артқанын анықтады, ал екіншісі бақылау топтарымен статистикалық тұрғыдан дұрыс айырмашылықтарды таппады. Қарағанды облысының штаттық және Апатты аудандарының жанында тұратын халықтың өлімі туралы деректерді талдау кейбір позологиялар бойынша өлім деңгейінің жоғарылағанын көрсетті.

Қорытынды: Ұлытау облысының құлау аймақтарына іргелес аудандарда тұратын тұрғындарының онкологиялық аурушаңдығын бақылау аудандарымен салыстыратын зерттеулер жоқ.

Түйінді сөздер: ғарыш саласы объектілерінің жұмыс істеуі, зымыран тасығыштардың бөлінетін бөліктерінің құлау аудандары, онкологиялық сырқаттанушылық, онкологиядан болатын өлім, экологиялық тәуекелдер.

ABSTRACT

IMPACT OF THE SPACE INDUSTRY ON CANCER INCIDENCE IN THE POPULATION OF KAZAKHSTAN: A LITERATURE REVIEW

S.R. Yunusova¹, T.G. Goncharova¹, L.A. Malysheva¹, N.A. Yakovleva², A.S. Radchenko³

¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«ECOSERVICE-S»LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Dubna International University for Nature, Society, and Man, Dubna, Russia

Relevance: Resolving the impact of the space industry on cancer incidence comes down to assessing and preventing the environmental risks caused by the Earth's surface contamination with space debris and rocket fuel combustion waste. Components of liquid rocket fuel, like unsymmetrical dimethylhydrazine (UDMH) and others, have proven general toxic, carcinogenic, teratogenic, and mutagenic properties. The research available in the world uses calculations of the individual inhalation and oral carcinogenic risk of the effect of UDMH and its derivative N-nitrosodimethylamine on public health. Cancer incidence is an indicator of the specific influence of carcinogenic and co-carcinogenic environmental factors on public health. The Ulytau region is particularly interesting since separating parts of launch vehicles usually fall there, and sub-route areas are located there. From 2020 to 2022, the Karaganda region, including districts and cities that later became part of the Ulytau region, ranked 5th in cancer incidence in Kazakhstan.

The study aimed to analyze published data on cancer incidence among the population of the Ulytau region living near the areas where the separated parts of launch vehicles fell and determine the direction of further research.

Methods: A literature search in the PubMed database and archives of Kazakhstani scientific editions revealed 35 literature sources that met the search criteria. The analysis included 29 scientific publications examining the health status of a population exposed to rocket and space activities, including reference materials. Data on morbidity and mortality from neoplasms in the population of several districts of the Karaganda region was analyzed.

Results: Research data analysis showed conflicting conclusions regarding the influence of rocket fuel components on the health of the population living in the zones of influence of the rocket and space activities. Some researchers found increased morbidity and mortality in the population, but others did not reveal statistically significant differences with control groups. An analysis of data on the mortality of the population living near the regular and emergency areas of fall of separating parts of launch vehicles in the Karaganda region showed an increased mortality rate for some nosologies.

Conclusion: No studies have compared the cancer incidence in the Ulytau region's population living in areas adjacent to the fall areas of separating parts of launch vehicles with the control areas.

Keywords: space industry facilities' operation, areas of impact of separating parts of launch vehicles, cancer incidence, cancer mortality, environmental risks.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование профинансировано в рамках выполнения проекта «Комплексная оценка состояния окружающей среды и здоровья населения городов Жезказган, Сатпаев и Улытауского района области Улытау с формированием экологической электронной геоинформационной системы», договор № 7/23 от 16 июня 2023 года.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Яковлева Н.А., Гончарова Т.Г.; научный дизайн – Гончарова Т.Г., Юнусова С.Р.; исполнение заявленного научного исследования – Юнусова С.Р., Гончарова Т.Г., Малышева Л.А., Яковлева Н.А., Радченко А.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Гончарова Т.Г., Юнусова С.Р.; создание научной статьи – Юнусова С.Р., Гончарова Т.Г.

Сведения об авторах:

Юнусова С.Р. – доктор медицины, менеджер отдела научного менеджмента и грантовых исследований АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан, e-mail: sophia_28@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-4737-4585;

Гончарова Т.Г. (корреспондирующий автор) – д.б.н., учёный секретарь АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан, тел.+77052071214, e-mail: goncharova.2004@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-2524-8750;

Малышева Л.А. – к.б.н., государственный патентный эксперт, менеджер отдела научного менеджмента и грантовых исследований АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан, тел.+77773281875, e-mail: millaand@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4599-4048;

Яковлева Н.А. – д.м.н., директор департамента науки и аналитических исследований ТОО «ЭКОСЕРВИС-С», г. Алматы, Республика Казахстан, e-mail: nat_alb@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1101-9543;

Радченко А.С. – Международный университет природы, общества и человека «Дубна», г. Дубна, Россия, e-mail: soulromance@list.ru, ORCID ID: 0009-0000-3822-418X.

Адрес для корреспонденции: Гончарова Т.Г., АО «КазНИИОиР», проспект Абая 91, Алматы 050022, Республика Казахстан.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРКЕРАТОЗОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Х.Р. ЮСУП¹, М.Ж. ЕРГАЗИНА¹, М.А. АЛДАШЕВА¹

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В терапевтической стоматологии одним из наиболее сложных разделов считаются заболевания слизистой оболочки полости рта. Для многих заболеваний, в том числе для красного плоского лишая (КПЛ), характерна такая особенность, как нарушение процесса ороговения (гиперкератоз). КПЛ – хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, которое отличается длительным, упорным течением. КПЛ имеет различные клинические формы, но такие формы, как эрозивно-язвенная и буллезная, имеют свойство трансформироваться в рак. Хотя на данный момент для терапии КПЛ существует много вариантов лечения, полностью успешным не является ни один из них. Фотодинамическая терапия (ФДТ), основанная на применении фотосенсибилизатора и света определенной длины волны, является одним из многообещающих методов лечения. Преимуществами ФДТ являются низкая токсичность для нормальных клеток, селективность действия и отсутствие инвазивности. В настоящее время нет четких схем применения ФДТ в зависимости от нозологической формы, что и определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования – повышение эффективности лечения гиперкератозов слизистой оболочки полости рта при помощи фотодинамической терапии.

Методы: Проведен анализ публикаций за последние 10 лет в базе данных eLibrary, Pubmed, Google Scholar, CyberLeninka, Scopus с использованием ключевых слов «фотодинамическая терапия», «гиперкератоз», «красный плоский лишай», «лазер», «фотосенсибилизатор». Включены результаты как экспериментальных, так и клинико-лабораторных исследований. Обзор включает в себя 48 источников, в которых представлены опыт и применение ФДТ в стоматологической практике по результатам этих исследований.

Результаты: Анализ мировой литературы позволил широко рассмотреть вопрос о лечении гиперкератозов СОПР с применением ФДТ. Весьма перспективным является разработка и внедрение фотосенсибилизаторов третьего поколения, получаемых путем связывания с другими молекулами, в том числе с наночастицами и липосомами, тем самым повышая эффективность лечения новообразований.

Заключение: Таким образом, ФДТ показывает большой потенциал в качестве метода лечения и может рассматриваться как важный инструмент в лечении заболеваний полости рта, как в качестве основного метода лечения, так и в качестве дополнительного метода.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия (ФДТ), гиперкератоз, красный плоский лишай (КПЛ), лазер, фотосенсибилизатор.

Введение: В терапевтической стоматологии заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР) считаются одним из наиболее сложных разделов [1]. Наиболее ранним признаком патологии организма часто служат изменения СОПР [2]. Для многих заболеваний, в том числе для красного плоского лишая (КПЛ) присуще такая особенность, как нарушение процесса ороговения [1]. КПЛ – хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, которое характеризуется длительным упорным течением, имеет осложненные формы (эрозивно-язвенной и буллезной), которые при определенных условиях могут трансформироваться в рак [3]. Это заболевание рассматривается Всемирной организацией здравоохранения как предраковое, то есть имеющее возможность превратиться в рак. В 1910 году рак полости рта у больного с проявлениями КПЛ был впервые описан Н. Наллореау [цит. по: 4]. Данное заболевание начинается незаметно, длится годами и может быть выявлено случайно специалистом при осмотре кожных покровов или слизистой оболочки рта [5].

Чаще всего КПЛ встречается среди женщин 40-60 лет, в редких случаях – у детей [6]. Различают следующие формы поражения СОПР и красной каймы губ при КПЛ: эрозивно-язвенная, атипичная, буллезная, типичная, экссудативно-гиперемическая и гиперкератотическая. Основным (первичным) элементом поражения являются ороговевающие папулы (до 1 мм в диаметре) [7], которые вследствие постоянного раздражения в полости рта приобретают беловато-серый цвет и имеют склонность к слиянию в виде кружевного рисунка на фоне нормальной или гиперемированной слизистой оболочки рта (сетка Уикхема). Узелки слегка возвышаются над уровнем слизистой оболочки, придавая ей шероховатость, могут образовать бляшки различных размеров. Наиболее часто они располагаются на слизистой оболочке щек в месте прилегания больших коренных зубов с переходными складками, на боковой поверхности языка и спинке с переходом на нижнюю поверхность в области больших коренных зубов, реже на губах, десне, дне полости рта. При эрозивно-язвен-

ной форме отмечаются изъязвление и деструкция эпителия [8]. На отечной и гиперемированной слизистой оболочке появляются болезненные эрозии, иногда язвы неправильной формы, окруженные рисунком из слившихся папул [9]. Гистологические изменения КПЛ характеризуется признаками пара- и гиперкератоза, неравномерным акантозом, утолщением зернистого слоя, вакуольной дистрофией клеток базального слоя, диффузным инфильтратом под эпителием, состоящим из гистиоцитов, лимфоцитов и макрофагов [4]. При эрозивно-язвенной форме имеется дефект эпителия, псевдоэпителиальная гиперплазия [10].

Для определения этиологии и патогенеза этого заболевания существуют различные теории: неврогенная, вирусная и токсико-аллергическая. Имеются также литературные данные о его наследственном характере [11]. Многие авторы рассматривают различные факторы риска развития КПЛ. В основном это возраст, пол, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, нарушение кровообращения, снижение иммунитета, наличие нервно-психического и депрессивного состояний, а также хронического стресса [12]. По данным современных источников КПЛ классифицируется как иммуноопосредованное заболевание. В последнее время отмечается рост заболеваемости КПЛ, в связи с чем некоторые авторы делают предположение, что в развитии данного заболевания главным фактором является психогенный, чем и объясняется увеличение заболеваемости [13]. Среди местных факторов возникновения КПЛ важная роль принадлежит нарушению микробного состава полости рта, которое приводит к ослаблению естественных факторов антибактериальной защиты и иммунологической реактивности организма [14]. В ряде случаев триггером в возникновении КПЛ могут служить такие факторы, как некачественные протезы, кариозный процесс, неадекватно подобранный пломбировочный материал [15]. В переходе в хроническую стадию воспалительных процессов ведущая роль принадлежит адаптивному иммунитету, осуществляемому Т- и В-лимфоцитами, и возможности формирования аутоиммунных реакций [16].

Большое значение имеют данные о возможности трансформации КПЛ СОПР в плоскоклеточный рак. По данным Н.В. Тиуновой и соавт. (2009), по частоте встречаемости предопухолевых заболеваний СОПР эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы КПЛ СОПР составляют 64,5%, причем в 62% случаев данное заболевание было обнаружено у пациентов в возрасте 50-70 лет [цит. по: 17]. К основным клиническим проявлениям малигнизации КПЛ в полости рта относятся длительно незаживающие язвы с валикообразным краем, боль и кровоточивость. Два последних симптома являются наиболее важными признаками эндофитной (язвенной) формы плоскоклеточного рака и позволяют отличить его от остальных предраковых поражений, в число которых входят лейкоплакия и реактивный кератоз [18]. Заболевание считается серьезной междисциплинарной проблемой, в решении которой принимают участие дерматологи, стоматологи, и врачи ряда других специальностей [19].

В 1900 г. О. Рааб, аспирант известного биолога Г. фон Таппейнера, изучил влияние люминесцентных красите-

лей на основе акридина и его производных на инфузориях и других простейших и обнаружил, что при воздействии на окрашенные клетки они останавливаются и погибают. Таким образом он открыл фотодинамический эффект [20]. Внимание к ФДТ то уменьшалось, то возрастало вновь. Но лишь в 70-ые годы заинтересованность людей в ФДТ вспыхнула по-настоящему, когда американский ученый Т. Догерти опубликовал потрясающие результаты своего клинического исследования, где он испытывал данный метод лечения на своих пациентах [21]. Это произошло в 1978 году, когда он сообщил об успешном лечении первых 25 пациентов. Он подверг пациентов воздействию света лазера на красителях, в качестве фотосенсибилизатора использовал вещество на основе гематопорфирина, которое позднее получило название «фотофрин» [22]. Было показано, что ФДТ имеет потенциальные преимущества в виде низкой токсичности для нормальных клеток, повторные дозы могут вводиться с минимальными побочными эффектами, снижает частоту рецидивов и размер поражений, следовательно, улучшает качество лечения, жизни пациентов за счет уменьшения выраженности симптомов. Кроме того, ФДТ имеет неинвазивный характер и, как было документально подтверждено, способствует лучшему заживлению с минимальным образованием рубцов по сравнению с фотобиомодуляцией или низкоинтенсивной лазерной терапией, и этот результат можно объяснить антибактериальным и противогрибковым эффектом фотосенсибилизатора [23]. В настоящее время нет четких схем применения ФДТ в зависимости от нозологической формы заболевания и характера течения патологического процесса [24], что и определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования – повышение эффективности лечения гиперкератозов слизистой оболочки полости рта при помощи фотодинамической терапии.

Материалы и методы: Проведен анализ публикаций за последние 10 лет в базе данных eLibrary, Pubmed, Google Scholar, CyberLeninka, Scopus с использованием ключевых слов «фотодинамическая терапия», «гиперкератоз», «красный плоский лишай», «лазер», «фотосенсибилизатор». Включены результаты как экспериментальных, так и клинико-лабораторных исследований. В обзор вошли 48 источников, в которых представлены опыт и применение ФДТ в стоматологической практике по результатам этих исследований.

Результаты: Анализ мировой литературы позволил широко рассмотреть вопрос о лечении гиперкератозов СОПР с применением ФДТ. Сегодня КПЛ можно лечить с помощью различных методов, включая местные и системные кортикостероиды, лазерную терапию и хирургическое вмешательство [25]. Также было отмечено, что кортикостероиды превосходят циклоспорин с точки зрения клинического разрешения [26]. В последние годы все больше используется иммуотропная терапия КПЛ, включая применение внешних интерферонов (реаферон, интерлок). Такие иммуномодуляторы, как неовир и ридостин, являясь индукторами интерферона и обладая антибактериальными, противовирусными и иммунокорректирующими свойствами, стали перспективной группой лекарственных средств, обладающих большим потенциалом [27].

Анализ данных источников позволил сделать вывод о том, что применяемые на данный момент методы лечения пациентов с тяжелыми формами КПЛ не позволяют достигнуть положительных результатов, а лишь приводят к временному улучшению состояния [28]. В связи с увеличением количества побочных эффектов, противопоказаний и различных токсико-аллергических реакций при применении лекарственных средств, используемых в лечении данного заболевания, активное совершенствование немедикаментозных способов терапии приобрело особое значение [29]. Одним из таких методов лечения является фотодинамическая терапия (ФДТ) [28], суть которой заключается в использовании фотосенсибилизаторов и света с определенной длиной волны [30]. В основе ФДТ лежит химическая реакция, развивающаяся в биологических тканях после введения экзогенного фотосенсибилизатора и воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения [31]. Наряду с этим взаимодействие атомарного кислорода протекает с такой скоростью, что остаются целыми и невредимыми здоровые ткани [32]. На эффективность ФДТ влияют различные первичные факторы, такие как тип фотосенсибилизатора, длина волны лазера/источника света и доступность кислорода в тканях. Вторичными факторами, которые влияют на эффективность ФДТ, являются: плотность энергии (доза), продолжительность облучения и общая продолжительность лечения [33]. Когда фотосенсибилизатор наносится на целевое поражение и окружающую ткань, он избирательно накапливается в клетках с аномальной пролиферацией, а облучение целевого поражения светом определенной длины волны затем приводит к светоиндуцированному повреждению этих клеток без особого влияния на нормальные клетки. Наконец, на обработанном участке происходит заживление раны, а поврежденные аномальные клетки заменяются нормальными клетками [34]. Избирательно разрушая злокачественные клетки и ткани, он не подвержен лекарственной устойчивости и не имеет системных побочных эффектов, присущих другим обычным методам лечения, таким как химиотерапия. Разрушение раковой ткани при ФДТ может быть результатом прямой цитотоксичности, повреждения сосудов или местной воспалительной реакции, что по итогу приводит к системному противоопухолевому иммунологическому эффекту [35]. Также ФДТ влияет на иммунную систему и высвобождает цитокины, хемокины и другие модификаторы биологического ответа. Было обнаружено, что воспалительные цитокины интерлейкины IL-6 и IL-10, но не TNF- α , регулируются после ФДТ [36]. За последние 10 лет ФДТ стали применять в разных сферах медицины: в стоматологии используют при лечении кариеса и его осложнений, ее также применяют в пародонтологии и челюстно-лицевой хирургии. Кроме того, количество патогенных микроорганизмов значительно снижается после ФДТ, причем без применения антибиотиков и возникновения различных побочных эффектов [37]. Для повышения эффективности ФДТ были разработаны новые беспроводные подходы с использованием миниатюрного (30 мг, 15 мм³) имплантируемого устройства и системы питания для доставки света путем активации хлорина Е6 (2,3-дигидропорфирина)

через ткань толщиной более 3 см. Повторные регулируемые дозы облучения позволяют преодолеть ограничения, свойственные ФДТ [38].

В комплексном исследовании с участием 27 пациентов с осложненными формами КПЛ (11 мужчин и 16 женщин) в возрасте 30-70 лет контрольную группу из 7 пациентов лечили традиционными методами, а в основной группе из 20 пациентов помимо традиционных методов лечения применяли ФДТ. Пациенты находились под наблюдением в течение 1,5-2 лет. Традиционный метод лечения заключался в назначении медикаментозной терапии в составе кортикостероидных препаратов, пре- и пробиотиков, витаминов, лекарственных средств, повышающих иммунитет, антибактериальных и противогрибковых препаратов. В основной группе, где применяли ФДТ были достигнуты лучшие результаты по сравнению с контрольной группой, где применяли только традиционные методы лечения [39].

Обсуждение: В обзоре представлены все найденные литературные данные об опыте и применении ФДТ в стоматологической практике. Долгие годы использования разных фотосенсибилизаторов в стоматологии позволили найти ряд их значительных минусов, к которым можно отнести сложность и высокую стоимость их производства, низкую фотодинамическую активность, повышение токсичности при увеличении концентрации, несовпадение между избирательностью накопления в ткани и ее разрушение, восприимчивость лишь к установленной длине волны, зависимость между эффективностью работы фотосенсибилизаторов и количеством, составом слюны, крови, десневой жидкости [40]. В 2017 г. Маклыгин вместе с соавт. разработали перспективную технологию покрытия поверхности имплантатов наночастицами бактериохлорина и фталоцианина алюминия для придания им бактерицидных свойств. Они выяснили, что данное покрытие будет оказывать антибактериальное и противовоспалительное действие [цит. по: 41]. Фталоцианины цинка, алюминия и кремния лучше всего вырабатывают синглетный кислород с лучшим временем жизни триплетных состояний, что позволяет их использовать в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ [42]. Фотосенсибилизаторами, использованными в доступных исследованиях, были фенотиазины, толуидиновый синий, метиленовый синий с длиной волны в красном диапазоне 660-690 для активации, и индоцианин зеленый с длиной волны в ближнем инфракрасном диапазоне 808-810 нм [43]. Во время процедуры все пациенты испытывали чувство жжения и дискомфорт в области воздействия, интенсивность которого зависела от местоположения пораженного участка [44]. Для уменьшения цитотоксического эффекта ФДТ на здоровую прилегающую слизистую оболочку применялось множество подходов. Данные методы, которые основаны на поглощении падающего и отраженного света, включают экранирование участка черным термостойким материалом, таким как воск или пропитанная физиологическим раствором хирургическая повязка, которую можно отформовать для покрытия прилегающих поверхностей слизистой оболочки [45]. Весьма перспективным направлением является разработка и

применение фотосенсибилизаторов третьего поколения, получаемых путем связывания препаратов с молекулами других веществ, а именно с наночастицами и липосомами, для увеличения селективности накопления фотосенсибилизирующих агентов в опухолевой ткани и повышения противоопухолевой эффективности лечения новообразований [46].

Одним из методов исследования, позволяющим оценить эффективность проведенного лечения является цитологический. Он является простым, надежным, эффективным и безопасным для пациента, позволяет добиться быстрых результатов [47]. С его помощью можно оценить уровень цитоплазматических и ядерных отклонений. Помимо этого, на цитограмме также можно наблюдать клетки с микроядрами, протрузиями двухъядерных клеток, с конденсацией хроматина, кардиореаксис, кардиоцикноз, кариолизис и апоптозные тела [48]. Применение лучей Вуда позволяет выявить характерное свечение папул бело-желтоватого цвета, а при осмотре они имеют белесоватый оттенок, который является следствием явления Тиндалля [7].

Заключение: Таким образом, ФДТ представляет собой минимально инвазивный подход с широким спектром действия против патогенов, не вызывающий резистентности и с минимальным количеством побочных эффектов. Благодаря легкой доступности и экономичности в использовании, ФДТ имеет значительное преимущество и полезность в области стоматологии. В целом, ФДТ демонстрирует большой потенциал и может рассматриваться важным инструментом в лечении заболеваний полости рта как в качестве самостоятельного терапевтического средства, так и в качестве вспомогательного метода.

Список использованных источников:

1. Григорьев С.С., Ронь Г.И., Епишова А.А. Гиперкератозы слизистой оболочки рта (красный плоский лишай, лейкоплакия). – 2019. – 72 с. [Grigor'ev S.S., Ron' G.I., Epishova A.A. Giperkeratozy slizistoy obolochki rta (krasnyj ploskij lishaj, lejkoplakiya). – 2019. – 72 s. (in Russ.)]. <https://dental-press.ru/ru/nauka/textbook/2632/view>
2. Латышева С.В., Бudevская Т.В. Анализ выявленных поражений слизистой оболочки ротовой полости при первичном приеме пациентов // *Соврем. стоматол.* – 2017. – №1 (66). – С. 34-37 [Latysheva S.V., Budevskaya T.V. Analiz vyyavlennykh porazheniy slizistoy obolochki rotovoy polosti pri pervichnom prieme pacientov // *Sovrem. stomatol.* – 2017. – №1 (66). – S. 34-37 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-vyyavlennykh-porazheniy-slizistoy-obolochki-rotovoy-polosti-pri-pervichnom-prieme-patsientov>
3. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Применение фотодинамической терапии у больных с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта // *Росс. Биотерапевт. Журн.* – 2018. – №5. – С. 60-61 [Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Abramova E.S. Primenenie fotodinamicheskoy terapii u bol'nykh s oslozhnennymi formami krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki rta // *Ross. Bioterapevt. Zhurn.* – 2018. – №5. – S. 60-61 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/primenie-fotodinamicheskoy-terapii-u-bolnyh-s-oslozhnennymi-formami-krasnogo-ploskogo-lishaya-slizistoy-obolochki-rta>
4. Халилаева Е.В., Харитоновна М.П. Клинические примеры онкологического потенциала деструктивных форм красного плоского лишая // *Матер. Междунар. Конгресса «Стоматология Большого Урала»*. – 2020. – С. 131-134 [Xalilaeva E.V., Haritonova M.P. Klinicheskie primery onkologicheskogo potentsiala destruktivnykh form krasnogo ploskogo lishaya // *Mater. Mezhdunar. Kongressa «Stomatologiya Bol'shogo Urala»*. – 2020. – S. 131-134 (in Russ.)]. https://dental-press.ru/ru/nauka/conference_article/4051/view
5. Луцкая И.К., Зиновенко О.Г., Андреева В.А. Кератозы слизистой оболочки полости рта // *Здравоохранение (Минск)*. – 2014. – № 8. – С. 18-25. [Luckaya I.K., Zinovenko O.G., Andreeva V.A.

Keratozy slizistoy obolochki polosti rta // Zdravooxranenie (Minsk). – 2014. – № 8. – С. 18-25 (in Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_22133322_25383279.PDF

6. Романенко И.Г., Саттарова Э.Э. Применение фотодинамической терапии в лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // *Актуал. Vopr. Stomatol.* – 2019. – С. 140-142 [Romanenko I.G., Sattarova E.E. Primenenie fotodinamicheskoy terapii v lechenii krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki polosti rta // *Aktual. Vopr. Stomatol.* – 2019. – S. 140-142 (in Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_42395856_27595651.pdf

7. Аксамит Л.А., Цветкова А.А. Вопросы диагностики и лечения красного плоского лишая на слизистой оболочке рта // *Клин. Стоматол.* – 2015. – №1 (73). – С. 20-23 [Aksamit L.A., Svetkova A.A. Voprosy diagnostiki i lecheniya krasnogo ploskogo lishaya na slizistoy obolochke rta // *Klin. Stomatol.* – 2015. – №1 (73). – S. 20-23 (in Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_23058600_14477975.pdf

8. Хирургическая стоматология : учебник для студентов, обучающихся по специальности «040400 - Стоматология» / под ред. Т.Г. Робустовой. – Изд. 4-е, перераб. и доп. – Москва : Медицина, 2010. – 685 с. [Xirurgicheskaya stomatologiya : uchebnik dlya studentov, obuchayushhixsya po special'nosti «040400 - Stomatologiya» / pod red. T.G. Robustovoj. – Izd. 4-e, pererab. i dop. – Moskva : Medicina, 2010. – 685 s. (in Russ.)]. – ISBN 5-225-03367-9.

9. Ханова С.А., Сирак С.В., Чеботарев В.В., Сирак А.Г. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, современные методы местного лечения // *Междунар. Журн. Прикл. Фундамент. Исслед.* – 2014. – № 2-1. – С. 197-202 [Xanova S.A., Sirak S.V., Chebotarev V.V., Sirak A.G. Krasnyj ploskij lishaj slizistoy obolochki polosti rta, sovremennye metody mestnogo lecheniya // *Mezhdunar. Zhurn. Prikl. Fundament. Issled.* – 2014. – № 2-1. – S. 197-202 (in Russ.)]. <https://s.applied-research.ru/pdf/2014/02/4725.pdf>

10. Костинова И.Н., Епишова А.А., Григорьев С.С., Чернышева Н.Д., Сорокоумова Д.В. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица: Учебное пособие для врачей-стоматологов хирургов, челюстно-лицевых хирургов и стоматологов-терапевтов. – 1-е изд. – Екатеринбург: Издательский Дом «ТИРАЖ», 2019. – 84 с. [Kostina I.N., Epishova A.A., Grigor'ev S.S., Chernysheva N.D., Sorokoumova D.V. Predrakovye zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta, krasnoj kajmy gub i kozhi lica: Uchebnoe posobie dlya vrachej-stomatologov xirurgov, chelyustno-licevyykh xirurgov i stomatologov-terapevtov. – 1-e izd. – Ekaterinburg: Izdatel'skij Dom «TIRAZh», 2019. – 84 s. (in Russ.)]. https://doi.org/10.18481/textbook_5d9f09ccb6d506.16436979

11. Волкова М.Н., Чернявский Ю.П., Сахарук Н.А., Еленская Ю.Р. Заболевания слизистой оболочки рта: учебно-методическое пособие. – Витебск: ВГМУ, 2016. – 236 с. [Volkova M.N., Chernyavskij Yu.P., Saxaruk N.A., Elenskaya Yu.R. Zabolevaniya slizistoy obolochki rta: uchebno-metodicheskoe posobie. – Vitebsk: VGMU, 2016. – 236 s. (in Russ.)]. <https://elib.vsmu.by/server/api/core/bitstreams/3a75ff73-f5df-4c7e-934a-f3217ee5d55f/content>

12. Гурьевская О.А., Хисматуллина З.Р., Усманова И.Н., Герасимова Л.П., Кабилова М.Ф., Гранат И., Усманов И.Р., Новиков Ю.А. Оценка особенностей клинических проявлений и качества жизни у пациентов с различными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта // *Пробл. Стоматол.* – 2019. – №4. – С. 38-43 [Gur'evskaya O.A., Hismatullina Z.R., Usmanova I.N., Gerasimova L.P., Kabirova M.F., Granat I., Usmanov I.R., Novikov Yu.A. Ocenka osobennostey klinicheskix proyavlenij i kachestva zhizni u pacientov s razlichnymi formami krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki rta // *Probl. Stomatol.* – 2019. – №4 – S. 38-43 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-osobennostey-klinicheskix-proyavleniy-i-kachestva-zhizni-u-patsientov-s-razlichnymi-formami-krasnogo-ploskogo-lishaya-slizistoy>

13. Тлиш М.М., Осмоловская П.С. Красный плоский лишай. Современные методы терапии: систематический обзор // *Кубан. Науч. Мед. Вестник*. – 2021. – Т. 28. – № 2. – С. 104-119 [Tlish M.M., Osmolovskaya P.S. Krasnyj ploskij lishaj. Sovremennye metody terapii: sistematicheskij obzor // *Kuban. Nauch. Med. Vestnik*. – 2021. – T. 28. – № 2. – S. 104-119 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/krasnyj-ploskiy-lishay-sovremennye-metody-terapii-sistematicheskij-obzor>

14. Ханова С.А., Сирак С.В., Быков И.М., Сирак А.Г. Клинико-биохимические аспекты местной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // *Пародонтология*. – 2014. – Т. 19, №2(71). – С. 13-18 [Xanova S.A., Sirak S.V., Bykov I.M., & Sirak A.G. Kliniko-bioximicheskie aspekty mestnoj terapii krasnogo

- ploskogo lishaya slizistoy obolochki polosti rta // *Parodontologiya*. – 2014. – Т. 19, № 2(71). – С. 13-18 (in Russ.)). https://elibrary.ru/download/elibrary_22135428_18460519.pdf
15. Абрамова В.А. Красный плоский лишай с точки зрения междисциплинарного подхода // *Росс. Журн. Кож. Венер. Болезн.* – 2017. – №2 – С. 73. [Abramova V.A. Krasnyj ploskij lishaj s toчки zreniya mezhdisciplinarnogo podhoda // *Ross. Zhurn. Kozh. Venerich. Bolezni.* – 2017. – №2. – С. 73 (in Russ.)). <https://cyberleninka.ru/article/n/krasnuy-ploskiy-lishay-s-tochki-zreniya-mezhdistsiplinarnogo-podhoda>
16. Слесаренко Н.А., Утц С.Р., Бакулев А.Л., Еремина М.Г., Шерстнева В.Н. Клинический полиморфизм красного плоского лишая // *Саратов. Науч.-Мед. Журн.* – Т. 13. – № 3. – С. 652-661 [Slesarenko N.A., Utc S.R., Bakulev A.L., Eremina M.G., Sherstneva V.N. Klinicheskij polimorfizm krasnogo ploskogo lishaya // *Saratov. Nauch.-Med. Zhurn.* – Т. 13. – № 3. – С. 652-661 (in Russ.)). <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskij-polimorfizm-krasnogo-ploskogo-lishaya>
17. Кубанов А.А., Свищенко С.И., Донцова Е.В., Михина В.А. Плоскоклеточный рак у пациентки с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // *Вестник Дерматол. Венерол.* – 2022. – Т. 98, № 4. – С. 76-84 [Kubanov A.A., Svishhenko S.I., Doncova E.V., Mixina V.A. Ploskokletochnyj rak u pacientki s e'rozivno-yazvennoj formoj krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki polosti rta // *Vestnik Dermatol. Venerol.* – 2022. – Т. 98, № 4. – С. 76-84 (in Russ.)). <https://doi.org/10.25208/vdv1325>
18. Молочков В.А., Молочкова Ю.В., Хлебникова А.Н., Рылькова А.А. Злокачественная трансформация эрозивно-язвенного красного плоского лишая красной каймы губы // *Клин. Дерматол. Венерол.* – 2021. – Т. 20. – № 3-2. – С. 134-138 [Molochkov V.A., Molochkova Yu.V., Xlebnikova A.N., & Ryl'kova A.A. Zlokachestvennaya transformaciya e'rozivno-yazvennogo krasnogo ploskogo lishaya krasnoj kajmy guby // *Klin. Dermatol. Venerol.* – 2021. – Т. 20. – № 3-2. – С. 134-138 (in Russ.)). <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2021/3-2/downloads/ru/1199728492021032134>
19. Молочкова Ю.В., Романко Ю.С., Перламутров Ю.Н., Секирин А.Б. Методы лучевой терапии красного плоского лишая // *Фарматека.* – 2018. – Т. 5. – С. 13-17 [Molochkova Yu.V., Romanko Yu.S., Perlamutrov Yu.N., & Sekirin A.B. Metody luchevoj terapii krasnogo ploskogo lishaya // *Farmateka.* – 2018. – Т. 5. – С. 13-17 (in Russ.)). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s5.13-17>
20. Кармалькова И.С., Юдина О.А., Мостовников А.В. Морфологическое подтверждение возможности использования фотодинамической терапии 1% водным раствором метиленового синего в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений полости рта // *Соврем. Стоматол.* – 2015. – №2 (61). – С. 57-60 [Karmal'kova I.S., Yudina O.A., Mostovnikov A.V. Morfologicheskoe podtverzhdenie vozmozhnosti ispol'zovaniya fotodinamicheskoj terapii 1% vodnym rastvorom metiljenovogo sinego v kompleksnom lechenii e'rozivno-yazvennyx porazhenij polosti rta // *Sovrem. Stomatol.* – 2015. – №2 (61). – С. 57-60 (in Russ.)). <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskoe-podtverzhdenie-vozmozhnosti-ispolzovaniya-fotodinamicheskoy-terapii-1-vodnym-rastvorom-metiljenovogo-sinego-v>
21. Власенко А.Б., Дорохина А.М., Бахметьев В.В. Фотодинамическая терапия: от прошлого к будущему // *Изв. СПбГТУ.* – 2020. – №53. – С. 44-50 [Vlasenko A.B., Doroxina A.M., Vaxmet'ev V.V. Fotodinamicheskaya terapiya: ot proshlogo k budushhemu // *Izv. SPbGTU.* – 2020. – №53. – С. 44-50 (in Russ.)). <https://cyberleninka.ru/article/n/fotodinamicheskaya-terapiya-ot-proshlogo-k-budushhemu>
22. Шейко Е. А., Сустретов В. А., Шихлярова А. И. Фотодинамическая терапия в онкологии кожи (обзор литературы) // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2015. – № 10-4. – С. 658-665. [Shejko E. A., Sustretov V. A., Shihljajrova A. I. Fotodinamicheskaja terapija v onkologii kozhi (obzor literatury) // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij.* – 2015. – № 10-4. – С. 658-665. <https://s.applied-research.ru/pdf/2015/10-4/7601.pdf>
23. Nagi R., Muthukrishnan A., Rakesh N. Effectiveness of photodynamic therapy (PDT) in the management of symptomatic oral lichen planus-A systematic review // *J. Oral Biol. Craniofacial Res.* – 2023. – Vol. 13 (2). – P. 353-359. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2023.03.003>
24. Серикова О.В., Калаев В.Н., Шумилов Б.Р., Соболева Н.А. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: современные методы диагностики и физические факторы в комплексной терапии. – Воронеж: РИТМ, 2020. – 162 с. [Serikova O.V., Kalaev V.N., Shumilovich B.R., & Soboleva N.A. Krasnyj ploskij lishaj slizistoy obolochki rta: sovremennye metody diagnostiki i fizicheskie faktory v kompleksnoj terapii. – Voronezh: RITM, 2020. – 162 s. (in Russ.)). https://elibrary.ru/download/elibrary_44866754_91729714.pdf
25. Waingade M., Medikeri R.S., Rathod P. Effectiveness of methylene blue photosensitizers compared to that of corticosteroids in the management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis // *J. Dent. Anesth. Pain Med.* – 2022. – Vol. 22 (3). – P. 175. <https://doi.org/10.17245/jdamp.2022.22.3.175>
26. Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Interventions for oral lichen planus: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials // *Austral. Dent. J.* – 2021. – Vol. 66 (3). – P. 295-303. <https://doi.org/10.1111/adj.12835>
27. Памрушева М.С., Родькина В.В., Бекеева Л.Ю., Филюк Е.А. Комплексное лечение больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая // *Волгоград. Науч.-Мед. Журн.* – 2014. – № 1. – С. 50-52 [Patrusheva M.S., Rod'kina V.V., Bekeeva L.Yu., Filyuk E.A. Kompleksnoe lechenie bol'nyx s e'rozivno-yazvennoj formoj krasnogo ploskogo lishaya // *Volgograd. Nauch.-Med. Zhurn.* – 2014. – № 1. – С. 50-52 (in Russ.)). <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnoe-lechenie-bolnyh-s-erozivno-yazvennoj-formoy-krasnogo-ploskogo-lishaya>
28. Гусева А.В. Клинико-лабораторное обоснование применения фотодинамической терапии при лечении пациентов с осложненными формами красного плоского лишая: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.14. – 2018. – 129 с. [Guseva A.V. Kliniko-laboratornoe obosnovanie primeneniya fotodinamicheskoy terapii pri lechenii pacientov s oslozhnennymi formami krasnogo ploskogo lishaya: diss. ... kand. med. nauk: 14.01.14. – 2018. – 129 s. (in Russ.)). <https://www.dissercat.com/content/klinikolaboratornoe-obosnovanie-primeneniya-fotodinamicheskoi-terapii-pri-lechenii-patsientov>
29. Рутковская А.С., Александрова Л.Л., Казеко Л.А. Диагностика плоского лишая слизистой оболочки полости рта // *Соврем. Стоматол.* – 2017. – № 2 (67). – С. 2-8 [Rutkovskaya A.S., Aleksandrova L.L., Kazeko L.A. Diagnostika ploskogo lishaya slizistoy obolochki polosti rta // *Sovrem. Stomatol.* – 2017. – № 2 (67). – С. 2-8 (in Russ.)). <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-ploskogo-lishaya-slizistoy-obolochki-polosti-rta>
30. Сазонова К.А., Курицына И.Ю., Карташева Ю.Н. Современные аспекты диагностики и лечения лейкоплакии полости рта // *Тверской Мед. Журн.* – 2020. – № 3. – С. 35-45 [Sazonova K.A., Kuricyuna I.Yu., Kartasheva Yu.N. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya lejkoplakii polosti rta // *Tverskoj Med. Zhurn.* – 2020. – № 3. – С. 35-45 (in Russ.)). https://elibrary.ru/download/elibrary_42823580_61189095.pdf
31. Давлеева М.Д., Иванова И.П., Белик И.Е., Гупало Л.А. Использование фотодинамической терапии в лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта // *Торсуевские чтения: науч.-практ. журн.* – 2018. – № 3. – С. 6-11 [Davleeva M.D. Ivanova I.P., Belik I.E., Gupalo L.A. Ispol'zovanie fotodinamicheskoy terapii v lechenii e'rozivno-yazvennoj formy krasnogo ploskogo lishaya slizistoy polosti rta // *Torsuevskie chteniya: nauch.-prakt. zhurn.* – 2018. – № 3. – С. 6-11 (in Russ.)). https://www.elibrary.ru/download/elibrary_36931690_64531686.pdf
32. Захарова К.Е. Лабораторно-клиническое обоснование фотодинамического воздействия в корневых каналах зубов с заболеваниями пульпы и периодонта: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.14. – Москва, 2019. – 26 с. [Zaxarova K.E. Laboratorno-klinicheskoe obosnovanie fotodinamicheskogo vozdejstviya v kornevykh kanalax zubov s zabolevanijami pul'py i periodonta: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.01.14. – Moskva, 2019. – 26 s. (in Russ.)). <https://www.dissercat.com/content/laboratorno-klinicheskoe-obosnovanie-fotodinamicheskogo-vozdejstviya-v-kornevykh-kanalakh>
33. Кармалькова И.С., Юдина О.А., Мостовников А.В. Морфологическое подтверждение возможности использования фотодинамической терапии 1% водным раствором метиленового синего в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений полости рта // *Соврем. Стоматол.* – 2015. – № 2 (61). – С. 57-60 [Karmal'kova I.S., Yudina O.A., Mostovnikov A.V. Morfologicheskoe podtverzhdenie vozmozhnosti ispol'zovaniya fotodinamicheskoy terapii 1% vodnym rastvorom metiljenovogo sinego v kompleksnom lechenii e'rozivno-yazvennyx porazhenij polosti rta // *Sovrem. Stomatol.* – 2015. – № 2 (61). – С. 57-60 (in Russ.)). <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskoe-podtverzhdenie-vozmozhnosti-ispolzovaniya-fotodinamicheskoy-terapii-1-vodnym-rastvorom-metiljenovogo-sinego-v>

vozmozhnosti-ispolzovaniya-fotodinamicheskoy-terapii-1-vodnym-rastvorom-metilenovogo-sinego-v

34. Chen Q., Dan H., Tang F., Wang J., Li X., Cheng J., Zhao H., Zeng X. Photodynamic therapy guidelines for the management of oral leucoplakia // *Int. J. Oral Sci.* – 2019. – Vol. 11 (2). – P. 14. <https://www.nature.com/articles/s41368-019-0047-0>

35. Saberi S., Hakimih N., Alaeddini M., Etemad-Moghadam S., Roudbari P., Shahabi S. In Vitro Anti-tumor Effects of Photodynamic Therapy on Oral Squamous Cell Carcinoma: a review // *J. Lasers Med. Sci.* – 2022. – Vol. 13. – P. e49. <https://doi.org/10.34172%2Fjllms.2022.49>

36. Исакова М.К., Рахимбаева М.Ж. Лечение эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта (по данным обзора литературы) // *Актуал. Пробл. Теор. Клин. Мед.* – 2023. – № 2. – С. 59-70 [Iskakov M.K., Raximbaeva M.Zh. Lechenie e'rozivno-yazvennoj formy ploskogo lishaya slizistoy obolochki rta (po dannym obzora literatury) // *Aktual. Probl. Teor. Klin. Med.* – 2023. – № 2. – С. 59-70 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2790-1289-2023-2-59-69>

37. Рабинович О.Ф., Гусева А.В., Абрамова Е.С. Клинико-лабораторное обоснование применения фотодинамической терапии у больных с осложненными формами красного плоского лишая // *Стоматология.* – 2015. – Т. 94. – № 2. – С. 40-46 [Rabinovich O.F., Guseva A.V., Abramova E.S. Kliniko-laboratornoe obosnovaniye primeneniya fotodinamicheskoy terapii u bol'nykh s oslozhnennymi formami krasnogo ploskogo lishaya // *Stomatologiya.* – 2015. – Т. 94. – № 2. – С. 40-46 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2015/2/downloads/ru/140039-173520150211>

38. Коршунова О.В., Плехова Н.Г. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2020. – № 4 (82). – С. 15-19. [Korshunova O. V., Plehova N. G. Fotodinamicheskaya terapiya v onkologii: nastoyashchee i budushhee // *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* – 2020. – № 4 (82). – С. 15-19]. <https://cyberleninka.ru/article/n/fotodinamicheskaya-terapiya-v-onkologii-nastoyaschee-i-budushee>

39. Рабинович О. Ф., Рабинович И. М., Абрамова Е. С. Применение фотодинамической терапии у больных с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 60-61. [Rabinovich O. F., Rabinovich I. M., Abramova E. S. Primenenie fotodinamicheskoy terapii u bol'nykh s oslozhnennymi formami krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki rta // *Rossiyskij bioterapevticheskij zhurnal.* – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 60-61.] <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-fotodinamicheskoy-terapii-u-bolnyh-s-oslozhnennymi-formami-krasnogo-ploskogo-lishaya-slizistoy-obolochki-rta>

40. Кувшинов А.В. Возможности и перспективы применения antimicrobial фотодинамической терапии в стоматологии // *Стоматология славянских государств: сб. тр.* – 2022. – С. 108 [Kuvshinov A.V. Vozmozhnosti i perspektivy primeneniya antimikrobnoy fotodinamicheskoy terapii v stomatologii // *Stomatologiya slavyanskikh gosudarstv: sb. tr.* – 2022. – С. 108 (in Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_53844995_81332528.pdf#page=109

41. Мишутина О.Л., Волченкова Г.В., Ковалева Н.С., Васильева О.А., Фахрадова В.А. Фотодинамическая терапия в стоматологии (обзор литературы) // *Смоленский Мед. Альм.* – 2019. – № 3. – С. 102-111. [Mishutina O.L., Volchenkova G.V., Kovaleva N.S., Vasil'cova O.A., Faxradova V.A. Fotodinamicheskaya terapiya v stomatologii (obzor literatury) // *Smolenskij Med. Alm.* – 2019. – № 3. – С. 102-111.]

Kovaleva N.S., Vasil'cova O.A., Faxradova V.A. Fotodinamicheskaya terapiya v stomatologii (obzor literatury) // *Smolenskij Med. Alm.* – 2019. – № 3. – С. 102-111 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/fotodinamicheskaya-terapiya-v-stomatologii-obzor-literatury>

42. Gholami L., Shahabi S., Jazaeri M., Hadilou M., & Fekrazad R. Clinical applications of antimicrobial photodynamic therapy in dentistry // *Front. Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. no. 1020995. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1020995>

43. Поняев А.И., Глухова Я.С., Черных Я.С. Фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии (обзор) // *Изв. СПбГТУ.* – 2017. – № 41 (67). – С. 71-78 [Ponyaev A.I., Glukhova Ya.S., Chernyx Ya.S. Fotosensibilizatory dlya fotodinamicheskoy terapii (obzor) // *Izv. SPbGTU.* – 2017. – № 41 (67). – С. 71-78 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/fotosensibilizatory-dlya-fotodinamicheskoy-terapii-obzor>

44. Истомин Ю.П., Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором фотолон // *Biomed. Photon.* – 2016. – №5(2). – С. 13-20 [Istomin Yu.P., Artem'eva T.P., Cerkovskij D.A. Fotodinamicheskaya terapiya lejkoplakii slizistoy obolochki polosti rta s fotosensibilizatorom fotolon // *Biomed. Photon.* – 2016. – №5(2). – С. 13-20 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2016-5-2-13-20>

45. Saini R., Lee N.V., Liu K.Y., Poh C.F. Prospects in the application of photodynamic therapy in oral cancer and premalignant lesions // *Cancers.* – 2016. – Vol. 8 (9). – Art. no. 83. <https://doi.org/10.3390/cancers8090083>

46. Церковский Д.А., Протопопов Е.Л., Ступак Д.С. Основные аспекты применения фотосенсибилизирующих агентов в фотодинамической терапии // *Онкол. Журн.* – 2019. – Т. 13. – № 2. – С. 79-99 [Cerkovskij D.A., Protopyov E.L., Stupak D.S. Osnovnye aspekty primeneniya fotosensibiliziruyushih agentov v fotodinamicheskoy terapii // *Onkol. Zhurn.* – 2019. – Т. 13. – № 2. – С. 79-99 (in Russ.)]. https://www.researchgate.net/profile/Dmitry-Tzerkovsky/publication/335159737_Osnovnye_aspekty_primeneniya_fotosensibiliziruyushih_agentov_v_fotodinamicheskoy_terapii-The_basic_aspects_of_the_application_of_photosensitizing_agents_in_photodynamic_therapy/links/5d53aa9892851c93b62e654a/Osnovnye-aspekty-prime-neniya-fotosensibiliziruyushih-agentov-v-fotodinamicheskoy-terapii-The-basic-aspects-of-the-application-of-photosensitizing-agents-in-photodynamic-therapy.pdf

47. Порожский С.В., Фирсова И.В., Македонова Ю.А., Порожская А.В., Федотова Ю.М. Цитологический метод исследования в диагностике и лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // *Вестник ВолГМУ.* – 2019. – № 1 (69). – С. 96-99 [Porojskij S.V., Firsova I.V., Makedonova Yu.A., Porojskaya A.V., Fedotova Yu.M. Citologicheskij metod issledovaniya v diagnostike i lechenii krasnogo ploskogo lishaya slizistoy polosti rta // *Vestnik VolGMU.* – 2019. – № 1 (69). – С. 96-99 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitologicheskij-metod-issledovaniya-v-diagnostike-i-lechenii-krasnogo-ploskogo-lishaya-slizistoy-polosti-rta>

48. Гурьевская О.А. Оптимизация диагностики и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта: дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.7. – Уфа, 2023 [Gur'evskaya O.A. Optimizaciya diagnostiki i lecheniya krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki rta: diss. ... kand. med. nauk: 3.1.7. – Ufa, 2023 (in Russ.)]. <https://bashgmu.ru/upload/Gur'evskaya.pdf>

АНДАТПА

АУЫЗ ҚУЫСЫНЫҢ ШЫРЫШТЫ ҚАБАТЫНЫҢ ГИПЕРКЕРАТОЗЫН ЕМДЕУДЕГІ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Х.Р. Юсун¹, М.Ж. Ергазина¹, М.А. Алдашева¹

¹«С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Терапиялық стоматологияда ауыз қуысының шырышты қабығының аурулары ең қиын салалардың бірі болып саналады. Көптеген аурулар, соның ішінде лихен планусы (LP) кератинизация процесінің бұзылуымен (гиперкератоз) сипатталады. ЖШС – терінің және шырышты қабаттардың созылмалы қабыну ауруы, ол ұзақ, тұрақты ағыммен сипатталады. ЖШС әртүрлі клиникалық формалары бар, бірақ эрозиялық-ойық жаралы және буллезді сияқты формалар қатерлі ісікке айналады. Қазіргі уақытта LP емдеу нысқаларының көп саны бар болса да, олардың ешқайсысы толығымен сәтті емес. Сонымен қатар, белгілі бір толқын ұзындығының фотосенсибилизаторы мен жарықты қолдануға негізделген перспективалы емдеу әдістерінің бірі – фотодинамикалық терапия (ФДТ). ФДТ артықшылығы қалыпты жасушалар үшін төмен уыттылық, әрекеттің таңдамалылығы және инвазивтіліктің болмауы. Қазіргі уақытта нозологиялық нысанына байланысты ФДТ қолданудың нақты схемалары жоқ, бұл біздің зерттеуіміздің өзектілігін анықтайды.

Зерттеудің мақсаты – фотодинамикалық терапияны қолдану арқылы ауызша гиперкератозды емдеудің тиімділігін арттыру.
Әдістері: Соңғы 10 жылдағы жарияланымдарға талдау eLibrary, Pubmed, Google Scholar, CyberLeninka, Scopus деректер базасында «фотодинамикалық терапия», «гиперкератоз», «лихен планус», «лазер», «фотосенсибилизатор» кілт сөздері арқылы жүргізілді. Эксперименттік және клиникалық зертханалық зерттеулердің нәтижелері енгізілген. Шолу осы зерттеулердің нәтижелеріне негізделген стоматологиялық тәжірибеде ФДТ тәжірибесі мен қолданылуын ұсынатын 48 дереккөзді қамтиды.

Нәтижелері: Әлемдік әдебиеттерді талдау ауыз қуысының шырышты қабатының гиперкератозын ФДТ көмегімен емдеу мәселесін кеңінен қарастыруға мүмкіндік берді. Басқа молекулалармен, соның ішінде нанобөлшектермен және липосомалармен байланысу арқылы алынған үшінші буын фотосенсибилизаторларын әзірлеу және енгізу өте перспективалы болып табылады, осылайша ісіктерді емдеудің тиімділігін арттырады.

Қорытынды: Осылайша, ФДТ емдеу әдісі ретінде үлкен мүмкіндіктерді көрсетеді және ауыз қуысы ауруларын емдеуде негізгі емдеу әдісі ретінде де, қосымша әдіс ретінде де маңызды құрал ретінде қарастырылуы мүмкін.

Түйінді сөздер: фотодинамикалық терапия (ФДТ), гиперкератоз, қыналар, лазер, фотосенсибилизатор.

ABSTRACT

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF ORAL MUCOSAL HYPERKERATOSES: A LITERATURE REVIEW

Kh.R. Yussup¹, M.Zh. Yergazina¹, M.A. Aldasheva¹

¹«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NpJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: In therapeutic dentistry, oral mucosal diseases considered one of the most difficult areas. Many diseases, including lichen planus (LP), are characterized by a disorder of the keratinization process (hyperkeratosis). OLP is a chronic inflammatory disease of the skin and mucous membranes, characterized by a persistent long course. OLP has various clinical forms, but forms such as erosive-ulcerative and bullous tend to transform into cancer. Although there are currently a large number of treatment options for LP, none of them are completely successful. At the same time, one of the promising treatment methods, which is based on the use of a photosensitizer and light of a certain wavelength, is photodynamic therapy (PDT). The advantages of PDT are low toxicity for normal cells, selectivity of action, and lack of invasiveness. Currently, there are no clear schemes for the use of PDT depending on the nosological form, which determines the relevance of our study.

The study aimed to increase the effectiveness of the treatment of oral hyperkeratoses using photodynamic therapy.

Methods: An analysis of publications over the past 10 years was carried out in the eLibrary, Pubmed, Google Scholar, CyberLeninka, and Scopus databases using keywords 'photodynamic therapy', 'hyperkeratosis', 'oral lichen planus', 'laser', 'photosensitizer'. The results of both experimental and clinical laboratory studies are included. The review includes 48 sources that present the experience and application of PDT in dental practice based on the results of these studies.

Results: Analysis of the world literature made it possible to consider extensively the issue of treating hyperkeratoses of the oral mucosa using PDT. The development and implementation of third-generation photosensitizers obtained by binding to other molecules, including nanoparticles and liposomes, is very promising, thereby increasing the effectiveness of treatment of neoplasms.

Conclusion: Thus, PDT shows great potential as a treatment method and can be considered as an important tool in the treatment of oral diseases, both as a primary treatment method and as an adjunctive method.

Keywords: photodynamic therapy (PDT), hyperkeratosis, oral lichen planus (OLP), laser, photosensitizer.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проводилось на базе Школы стоматологии НАО «Казакский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

Вклад авторов: вклад в концепцию – Алдашева М.А., Ергазина М.Ж.; научный дизайн – Юсуп Х.Р., Ергазина М.Ж., Алдашева М.А.; исполнение заявленного научного исследования – Юсуп Х.Р., Ергазина М.Ж., Алдашева М.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Юсуп Х.Р., Ергазина М.Ж., Алдашева М.А.; создание научной статьи – Юсуп Х.Р., Ергазина М.Ж., Алдашева М.А.

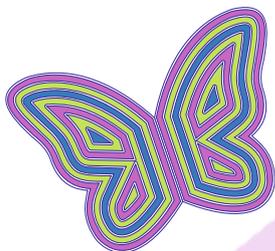
Сведения об авторах:

Юсуп Х.Р. (корреспондирующий автор) – магистрант 1 курса, ОП Медицина, КазНМУ им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77475622177, email: hamitosha78@gmail.com, ORCID ID: 0009-0005-0529-6773;

Ергазина М.Ж. – к.м.н., заведующая кафедрой гистологии КазНМУ им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77714873975, email: ergazina.m@kaznmu.kz, ORCID ID: 0009-0002-6918-9676;

Алдашева М.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии КазНМУ им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +7774008186, email: aldasheva.m@kaznmu.kz, ORCID ID: 0000-0003-1638-2149.

Адрес для корреспонденции: Юсуп Х.Р., ул. Абая, д. 21, кв. 126, п. Отеген-Батыр, Илийский район, Алматинская область 040700, Республика Казахстан.



**Созданный
в 2008 году
общественный фонд**

ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

– это некоммерческая,
неправительственная благотворительная
организация, поддерживающая все
формы борьбы против рака.

МИССИЯ ФОНДА – в объединении усилий и потенциала
всего общества ради спасения тех, кого можно спасти, и
обеспечения достойной жизни тем, кого спасти нельзя.

ЦЕЛЬ – содействие развитию онкологической службы
Казахстана, включая деятельность, способствующую:

- эффективной профилактике
- ранней диагностике
- качественному лечению
- доступной паллиативной помощи

Общественный фонд «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

Исполнительный директор: **Гульнара Кунирова**

Юридический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Назарбаева, 148-32

Фактический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050020, ул. Бегалина, 73 А

тел: +7 (727) 973-03-03, +7 (708) 973-03-03

e-mail: oncologykz@gmail.com, web: www.oncology.kz

Банковские реквизиты:

IBAN (KZT): KZ526017131000056375

IBAN (USD): KZ406017131000054457

IBAN (EUR): KZ456017131000053785

IBAN (RUB): KZ636017131000057923

Алматинский Областной Филиал

Народного Банка Казахстана

БИК: HSBKZZKX

Кбе-18

Для спонсорских переводов:

КНП-119



ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН КҮРЕСЕЙІК
TOGETHER AGAINST CANCER
ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

ҚОҒАМДЫҚ ҚОРЫ • PUBLIC FUND • ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД

